
38/5


22900441253

ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE

DES

AIDE-MÉMOIRE

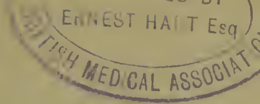
PUBLIÉE

SOUS LA DIRECTION DE M. LÉAUTÉ, MEMBRE DE L'INSTITUT

L. 1

Ce volume est une publication de l'Encyclopédie scientifique des Aide-Mémoire ; F. Lafargue, ancien élève de l'École Polytechnique, Secrétaire général, 46, rue Jouffroy (boulevard Malesherbes), Paris.

N° 18 A.



ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE DES AIDE-MÉMOIRE

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION

DE M. LÉAUTÉ, MEMBRE DE L'INSTITUT.

DU PALUDISME

PAR

LE DOCTEUR A. LAVERAN

Médecin principal de première classe de l'Armée,
Professeur à l'École du Val-de-Grâce,

PARIS

GAUTHIER-VILLARS ET FILS,
IMPRIMEURS-ÉDITEURS
Quai des Grands-Augustins, 55

G. MASSON, ÉDITEUR,
LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
Boulevard Saint-Germain, 120

INTRODUCTION

—

On sait depuis la plus haute antiquité que les habitants des régions marécageuses sont fréquemment atteints de fièvre et de cachexie ; ces accidents ont été décrits sous des noms variés qui rappellent soit le milieu de prédilection de la maladie, soit un des caractères les plus communs de ces fièvres : l'intermittence.

Les dénominations suivantes sont employées par un grand nombre d'auteurs comme étant synonymes : fièvres palustres ou paludéennes, fièvres des marais, fièvres maremmatiques, impaludisme, paludisme, fièvres telluriques, fièvres intermittentes, mal'aria (de *mala aria*, en Italien, mauvais air) d'où l'on a fait : malaria, fièvres malariques. Ague (en Anglais) ; Wechselfieber (en Allemand).

Le mot *paludisme* qui est court et d'un emploi commode me paraît devoir être adopté à l'exclusion de toutes les autres dénominations.

Le plan que j'ai adopté pour cet Aide-mémoire consacré au paludisme est le suivant :

1° Répartition à la surface du globe, autrement dit géographie médicale du paludisme. Etude des conditions générales ou individuelles qui favorisent l'éclosion du paludisme.

2° Recherches relatives au parasite du paludisme; description de l'hématozoaire que j'ai signalé dès 1880 et que la plupart des auteurs s'accordent à considérer aujourd'hui comme le véritable agent pathogène des accidents palustres. Mode d'infection.

Ce chapitre a reçu un développement assez grand qui me paraît justifié par la nouveauté du sujet et par les nombreux travaux qui ont été publiés dans ces dernières années sur l'hématozoaire du paludisme et sur les hématozoaires analogues qui ont été découverts chez différents animaux.

3° Description des formes cliniques : fièvre intermittente, fièvre continue palustre, cachexie palustre, et des accidents et complications : accès pernicieux, ruptures et abcès de la rate, néphrite, pneumonie, etc.

4° Anatomie pathologique. Pathogénie.

5° Diagnostic. Pronostic. Mortalité.

6° Prophylaxie. Traitement.

La Bibliographie qui se trouve à la fin de ce volume est très complète, en ce qui concerne l'étude de l'hématozoaire du paludisme ; sur les autres questions, je me suis efforcé de citer, outre les ouvrages généraux, les travaux les plus importants relatifs à des points particuliers de l'histoire du paludisme, ceux qui m'ont paru devoir être consultés avec le plus de fruit.

En écrivant cet *Aide-Mémoire*, j'ai fait naturellement de nombreux emprunts à mes précédentes publications sur le paludisme, en particulier à mon *Traité des fièvres palustres*, Paris 1884, et à mon ouvrage *Du Paludisme et de son hématozoaire*, Paris 1891 ; j'indique ici ces sources une fois pour toutes.

Paris, 26 mars 1892.

A. LAVERAN.

CHAPITRE PREMIER

—

GÉOGRAPHIE MÉDICALE DU PALUDISME CONDITIONS QUI FAVORISENT SON ÉCLOSION

1. Répartition du paludisme à la surface du globe. — Le paludisme est certainement la plus répandue des maladies endémiques, en même temps qu'une des plus graves. L'étude de sa répartition à la surface du globe présente donc un grand intérêt scientifique ; elle a aussi une grande utilité pratique.

La géographie médicale fournit des données importantes sur les causes qui favorisent l'éclosion du paludisme et par suite sur les mesures

prophylactiques à conseiller ; elle renseigne sur les dangers auxquels on s'expose en parcourant telle ou telle région, elle fait connaître les zones salubres qu'il faudra s'efforcer de gagner le plus tôt possible, les principaux foyers du paludisme qu'il faudra fuir, au contraire. Il est vrai de dire que pour fournir des renseignements précis, la géographie médicale devrait entrer ici dans de grands détails et ne pas se borner à indiquer, d'une façon générale, les zones du globe où le paludisme est endémique et celles qui sont épargnées. Dans une même localité on peut trouver en effet, à quelques centaines de mètres de distance les uns des autres, des endroits très malsains (bas fonds humides) et d'autres endroits très sains à une altitude cependant peu considérable. D'autre part, il faut tenir grand compte des saisons ; dans la plupart des pays où le paludisme est endémique il y a une saison relativement saine et une saison des fièvres.

Nous reviendrons sur ces questions, mais il était indispensable de faire ces réserves afin que l'expression *d'endémicité* du paludisme fût bien comprise.

Europe. — Le paludisme, très rare dans les régions septentrionales, a ses principaux foyers en Italie, en Grèce, sur les rives et à l'embouchure

du Danube, en Espagne, c'est-à-dire dans les régions méridionales.

Dans la Russie septentrionale, (au-dessus du 60° de latitude), dans le nord de la Suède et dans la Norwège, en Islande, le paludisme est inconnu ; il apparaît sur le littoral de la Baltique, aux environs de Stockholm, dans les provinces russes de la Baltique (au-dessous du 60° de latitude), en Allemagne, aux embouchures de l'Elbe et du Weser.

Dans les Iles Britanniques, les fièvres palustres étaient assez communes autrefois, aux environs de Londres et en Irlande (Graves) ; le dessèchement des marais et le drainage du sol ont amené leur disparition presque complète.

En Hollande, l'endémie palustre a perdu beaucoup de son intensité depuis que de grands travaux d'endiguement ont été faits pour protéger les côtes ; le paludisme est toutefois encore très répandu, principalement en Zélande. Les fièvres de l'île de Walcheren sont célèbres par le désastre de l'armée anglaise qui, au mois d'août 1809, débarquait dans cette île.

En France, le paludisme est endémique sur certains points des rives de la Méditerranée et de l'Océan, là surtout où le rivage bas et marécageux permet le mélange des eaux douces et des

eaux de la mer : plaines de la Camargue, Landes, Charentes (Rochefort), Vendée. Dans l'intérieur des terres, la Sologne, la Brenne, la Bresse, les Dombes sont les principaux foyers du paludisme ; les travaux d'assainissement du sol et les progrès de la culture rétrécissent d'ailleurs de plus en plus, dans ces régions, le domaine des fièvres.

Le paludisme est très fréquent sur les côtes d'Espagne et de Portugal, sur les côtes de la Corse, de la Sardaigne, de la Sicile et de l'Italie. Les principaux foyers endémiques en Italie sont : la Campagne romaine, les Marais-Pontins, les plaines de la Lombardie où l'on cultive le riz, les maremmes de la Toscane et les Calabres.

Les fièvres, très communes dans ces régions, prennent souvent des formes graves qui sont rares dans les régions septentrionales ; les fièvres continues palustres et les accidents pernicieux, dont nous signalerons plus loin la grande fréquence en Afrique et aux Indes, sont déjà communs en Italie et en Grèce.

Parmi les régions de l'Europe dans lesquelles le paludisme règne avec intensité, il faut citer encore : le littoral de la Grèce et les îles voisines, la presqu'île des Balkans (vallées de la Thessalie, de la Macédoine, Roumélie, Bulgarie,

Moldavie et Valachie), la Hongrie (rives du Danube), la Russie du Sud : (embouchure des grands fleuves dans la mer Caspienne, la mer d'Azov et la mer Noire, Bessarabie, Tauride, Crimée, vallées du Kour et du Rion, ancien Phase).

Asie. — En Asie comme en Europe le paludisme, inconnu dans les régions septentrionales et dans les parties élevées (Kamtchaska, Sibérie, plateau central), règne avec intensité dans les régions méridionales (rivages de l'Asie Mineure, Perse, Hindoustan, Ceylan, Cambodge, Cochinchine, Tonkin, littoral Sud-Est de la Chine) ; au Japon les fièvres deviennent rares.

Aux Indes, sur les rives et à l'embouchure du Gange, sur la côte de Malabar, à Ceylan, les fièvres palustres présentent une gravité exceptionnelle.

Afrique. — La côte occidentale est la plus dangereuse, depuis la Sénégambie jusqu'au golfe de Guinée. Sur la côte Sud-Est on trouve aussi des foyers très redoutables : Madagascar, Mayotte, Zanzibar, l'embouchure du Zambèze. La colonie du Cap est salubre.

Les îles Maurice et de la Réunion, autrefois épargnées, ont perdu cette immunité ; depuis 1867 les fièvres s'y montrent fréquentes et graves.

En Abyssinie, en Nubie, le paludisme sévit sur

les parties basses et ne s'observe pas sur les plateaux; en Egypte, il règne dans les régions inondées périodiquement par le Nil et dans le Delta.

En Algérie, le paludisme est commun et grave sur le littoral et sur les bords fangeux des rivières ; sur les plateaux qui succèdent au Tell et dans les oasis du Sud il se montre bien plus rarement et sous des formes beaucoup moins sévères. Les fièvres palustres qui ont fait de si grands ravages dans notre armée et parmi les colons au début de la conquête de l'Algérie, sont d'ailleurs beaucoup moins redoutables aujourd'hui; certaines localités ont été assainies complètement par la culture ; presque partout les travaux d'art exécutés et la mise en culture du sol ont produit une amélioration très marquée dans l'état sanitaire.

Le paludisme est plus rare au centre de l'Afrique que sur les côtes ; mais, on l'observe encore, principalement sur les bords des rivières et des lacs (Livingstone, Barth, Stanley).

Amérique. — Dans l'*Amérique du Nord*, le paludisme ne s'observe guère au-delà du 45° de latitude; inconnu au Groënland, il est très rare dans la nouvelle Angleterre, au Canada, dans les territoires de la baie d'Hudson.

Il augmente de fréquence à mesure qu'on des-

cend vers l'équateur ; ses principaux foyers aux États-Unis sont : la Louisiane, le Texas, la vallée de l'Arkansas, la Floride, la Géorgie, la grande plaine des prairies qui s'étend du Missouri jusqu'aux Alleghanys, la Californie (vallée du Sacramento).

Au Mexique, le paludisme présente beaucoup de gravité sur le littoral des deux mers, dans les terres chaudes (côtes du Yucatan, de Vera-Cruz) ; les hauts plateaux sont au contraire presque entièrement épargnés par le paludisme comme par la fièvre jaune.

A Panama, au Guatémala, même gravité de l'endémie.

Aux Antilles, le paludisme règne avec intensité, sauf dans les îles d'Antigoa, de Saint-Vincent et de la Barbade qui sont épargnées, sans doute à cause de la sécheresse du sol.

Dans l'*Amérique du Sud*, les principaux foyers du paludisme sont : les Guyanes, les côtes du Venezuéla, de Colombie, le bassin de l'Orénoque, la Bolivie.

Au Brésil et au Pérou, les fièvres sont communes sur les côtes, dans les vallées ; elles deviennent de plus en plus rares et finissent par disparaître à mesure qu'on s'élève sur les hauts plateaux.

Le paludisme est rare à Montevideo et à Buenos-Ayres ; il disparaît presque complètement au-delà du 30° de latitude australe.

Océanie. — L'endémie palustre a, dans les îles de la Malaisie, une intensité tout à fait comparable à celle de l'endémie palustre aux Indes ; Java, Sumatra, Bornéo, les Moluques, les Philippines, sont des foyers palustres extrêmement redoutables.

Le reste de l'Océanie est, au contraire, presque complètement épargné.

En Australie, les fièvres sont rares et ne présentent pas, en général, de gravité. De même à la Nouvelle-Calédonie.

En Tasmanie, à la Nouvelle-Zélande, le paludisme est pour ainsi dire inconnu, malgré l'existence de nombreux marais. Les îles de la Polynésie, de la Mélanésie, de la Micronésie sont également indemnes.

2. Conditions qui favorisent l'éclosion du paludisme. — A. **Conditions climatériques.** — La géographie médicale montre bien l'influence considérable de la *chaleur* dans l'étiologie du paludisme. L'endémie palustre, inconnue dans les pays froids, augmente d'intensité à mesure qu'on descend vers les régions équatoriales ; dans

les zones tempérées et chaudes elle ne règne que pendant la saison chaude ; à Rome, en Algérie, les premiers cas de fièvre palustre de première invasion se montrent presque à jour fixe, au commencement de Juillet ; de Décembre au mois de Juin suivant, on n'observe que des fièvres de rechute.

Les *localités marécageuses*, les *terres humides, incultes* fournissent au paludisme un milieu très propice, mais l'existence de marais proprement dits n'est pas nécessaire à son développement et d'autre part tous les marais ne sont pas fébrigènes, même dans les pays chauds (Australie, Nouvelle-Calédonie).

Si le marais proprement dit n'est pas nécessaire, il faut du moins un sol humide ; le paludisme ne se développe pas sur les navires au large et, dans les pays chauds, lorsque le sol est desséché depuis longtemps, les fièvres disparaissent ; mais, il suffit d'une pluie légère pour rendre au sol sa puissance fébrigène. L'influence favorable exercée par l'*altitude,* influence démontrée également par la géographie médicale, s'explique en partie par l'abaissement de la température sur les hauteurs et par ce fait que, les eaux ayant un écoulement facile, le sol se draine naturellement.

L'altitude qui suffit à préserver de la fièvre est peu considérable, aussi cette donnée est-elle extrêmement précieuse pour la prophylaxie du paludisme, nous y reviendrons (v. prophylaxie).

B. **Conditions individuelles.** — L'influence de l'*âge* et du *sexe* est peu marquée ; si les hommes adultes payent un tribut plus lourd que les femmes, les jeunes gens et les vieillards, cela s'explique par l'influence des professions.

Les enfants sont souvent atteints de paludisme.

On connaît un certain nombre de faits tendant à démontrer que le paludisme peut être transmis de la mère au fœtus.

Ces faits de *paludisme congénital* ne sont pas en opposition avec ceux qui démontrent la nature parasitaire de la maladie ; il résulte en effet des recherches de Straus et de Chamberland, que les microbes ne sont pas toujours arrêtés par le placenta, comme on le croyait autrefois (*Soc. de biologie*, 11 nov. 1881, 16 déc. 1882).

Les hommes appartenant à toutes les *races* sont sujets au paludisme, mais à un degré assez variable ; la race noire présente une résistance beaucoup plus grande que la race caucasique, résistance qui toutefois ne va pas jusqu'à l'immunité, comme le croyait Boudin ; la cachexie

palustre n'est pas rare chez les nègres, notamment au Gabon, à Ceylan et aux Antilles, mais les formes aigues et graves du paludisme se rencontrent bien moins souvent chez les noirs que chez les blancs ; aussi les nègres sont-ils des auxiliaires très utiles dans les pays palustres.

Les Indiens, les Créoles ne sont pas épargnés. En Algérie on observe souvent le paludisme chez les indigènes, mais presque toujours sous des formes moins aigues et moins graves que chez les Européens ; le nègre et l'Arabe ont pour le paludisme une tolérance, une accoutumance peut-être héréditaires (1).

Les *professions* les plus malsaines dans les pays palustres sont celles qui mettent l'homme, le plus souvent et le plus directement, en rapport avec le sol. Les ouvriers employés à dessécher les marais, à curer les ports ou les fossés, les terrassiers, les jardiniers, les moissonneurs sont particulièrement exposés.

---

(1) Voir sur cette question, outre les ouvrages généraux sur le paludisme : GRAVES, *Clinique Méd. Trad. Fr.* 3e Édit. T. I, p. 483. — BOUDIN, Acclimatement des races humaines *Rec. de Mém. de Méd. Milit.* 3e *Série*, T. XII, XIII, XV. — L. LAVERAN, art. *Antagonisme* in *Diction. encyclop. des Sc. Méd.* — CORRE, De l'influence de la race dans les maladies infectieuses, *Gaz. hebdom.* 1869.

Le paludisme est une *maladie des campagnes* de même que la fièvre typhoïde est une maladie des villes ; dans les quartiers centraux de Rome on est à l'abri des fièvres qui sévissent avec intensité jusqu'aux portes de la ville.

Toutes les *causes débilitantes* : fatigues, excès de toute sorte, anémie résultant de privations ou de maladies antérieures prédisposent au paludisme.

Une première atteinte ne confère aucune immunité, au contraire les individus qui ont eu les fièvres sont plus exposés à les contracter que ceux qui en sont indemnes.

CHAPITRE II

L'HÉMATOZOAIRE DU PALUDISME

Les conditions météoriques et telluriques qui favorisent le développement du paludisme sont celles qui favorisent l'éclosion des espèces végétales et animales inférieures ; il faut de la terre, de l'humidité, de la chaleur ; dans les climats chauds et tempérés le paludisme a sa période hibernale, comme les plantes et les animalcules inférieurs, et il reparaît au printemps, presque à jour fixe, dans une même localité. L'analogie est évidente, aussi depuis fort longtemps l'opinion qui attribue les accidents

du paludisme à l'introduction dans l'économie de microphytes ou de microzoaires a-t-elle trouvé des défenseurs.

1. Recherches antérieures aux miennes. — Lancisi et Rasori admettaient déjà au siècle dernier que le paludisme était produit par des animalcules qui se trouvaient en suspension dans l'air des localités marécageuses. Ces idées étaient si répandues en Italie au commencement de ce siècle, que, dans le peuple, les animalcules fébrifères avaient reçu un nom, celui de *serafici*. Pour Virey les infusoires sont la cause de l'insalubrité des marais. Boudin incrimine les espèces végétales qui se plaisent dans les localités marécageuses et principalement la flouve des marais. Bouchardat attribue les accidents du paludisme à une espèce de venin qui serait sécrété par quelques-uns des animalcules qui pullulent dans les marais.

J. K. Mitchell, Mühry, W. A. Hammond voient dans les spores qui abondent dans les localités marécageuses la cause du paludisme. J. Lemaire, Massy, Cunningham, Corre admettent également comme probable l'existence d'un micro-organisme pathogène du paludisme.

De 1866 à 1880 on annonce à plusieurs repri-

ses que le parasite du paludisme a été découvert, mais les conclusions auxquelles on arrive de différents côtés sont contradictoires.

En 1866 Salisbury décrit comme agent du paludisme de petites cellules végétales (palmelles) qu'il dit avoir trouvées constamment dans l'urine et dans la sueur des fébricitants de l'Ohio et du Mississipi.

En 1869 Balestra signale une algue trouvée dans les marais Pontins comme étant la cause des accidents palustres.

En 1876 Lanzi et Terrigi arrivent à conclure que le paludisme est dû à une bactérie brunâtre et ils expliquent la mélanémie par la présence de ces bactéries brunâtres dans les tissus.

En 1878 Eklund décrit sous le nom de *Limnophysalis hyalina* un microorganisme souvent rencontré par lui sur les algues des plages fébrigènes et qui lui paraît devoir être considéré comme le parasite du paludisme.

En 1879 Klebs et Tommasi-Crudeli décrivent un *bacillus malariæ* qui pendant plusieurs années a été considéré par bon nombre d'observateurs, principalement en Italie et en Allemagne, comme l'agent pathogène du paludisme.

D'après Klebs et Tommasi-Crudeli le *bacillus malariæ* se trouvait dans le sol sous la forme

de spores ovalaires mobiles, réfractant fortement la lumière et il se développait dans les liquides de culture et dans le corps des animaux inoculés, sous la forme de longs filaments d'abord homogènes puis segmentés transversalement.

2. Description de l'hématozoaire du Paludisme. — Mes recherches sur le paludisme entreprises en Algérie, dès la fin de 1878, me conduisirent à des résultats bien différents de ceux auxquels étaient arrivés les précédents observateurs ; en 1880 je donnais la description d'un nouveau parasite appartenant à la classe des sporozoaires qui me paraissait devoir être considéré comme étant l'agent du paludisme. Depuis lors, je suis revenu à plusieurs reprises sur la description de ce parasite en la complétant sur quelques points et de nombreuses recherches confirmatives des miennes ont été publiées dans tous les pays ou règnent les fièvres palustres.

Ce parasite se présente sous des formes assez variées que l'on peut toutefois ramener aux quatre types suivants : 1° corps sphériques, 2° flagella, 3° corps en croissant, 4° corps segmentés ou en rosace.

1° *Corps sphériques.* — Ces corps représen-

tent la forme la plus commune des éléments parasitaires ; ils sont souvent animés de mouvements amiboïdes et quelques observateurs ont proposé de leur donner le nom de *corps amiboïdes*. Constitués par une substance hyaline, incolore, très transparente, ces éléments ont des dimensions variables ; les plus petits ont à peine 1 μ, les plus gros ont un diamètre égal ou même un peu supérieur à celui des hématies.

Les contours sont indiqués par une ligne très fine. Les plus petits de ces éléments ne renferment qu'un ou deux grains de pigment ou même n'en renferment pas du tout; ils se présentent alors sous l'aspect de petites taches claires sur les hématies. A mesure que ces éléments grossissent, le nombre des grains de pigment augmente ; ces grains forment une couronne assez régulière ou bien ils sont disposés d'une façon irrégulière et souvent ils sont animés d'un mouvement très vif. Ce mouvement n'a ni la constance, ni la régularité du mouvement brownien avec lequel il présente d'ailleurs une certaine analogie ; il diminue ou augmente de rapidité, il s'arrête parfois pour recommencer ensuite, sans que les conditions physiques de la préparation se soient modifiées.

Les mouvements amiboïdes des corps sphéri-

ques coïncident souvent avec l'agitation des grains de pigment.

Les corps sphériques sont tantôt libres dans

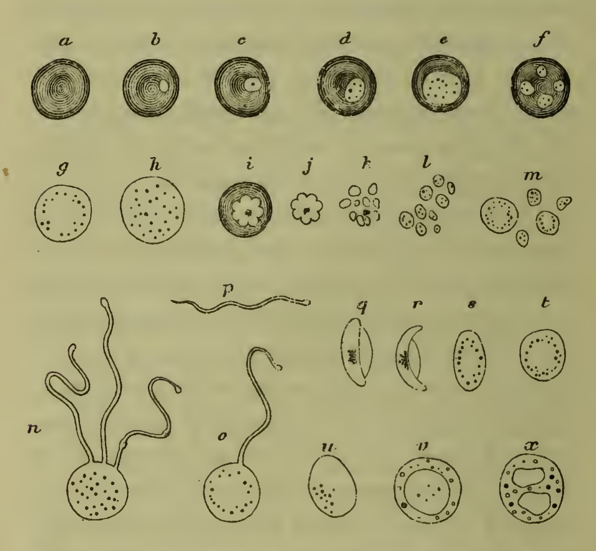


Fig. 1. — *a*, hématie normale; — *b*, hématie avec un corps sphérique de très petit volume, non pigmenté ; — *c*, *d*, *e*, hématies avec des corps sphériques pigmentés, petits et moyens ; — *f*, hématie avec quatre petits corps sphériques ; — *g*, *h*, corps sphériques libres ayant atteint leur développement complet ; — *i*, corps segmenté adhérent à une hématie ; — *j*, corps segmenté libre ; — *k*, les segments s'arrondissent et deviennent libres ; — *l*, *m*, petits corps sphériques libres ; — *n*, corps sphérique avec trois flagella ; — *o*, corps sphérique avec un flagellum ; — *p*, flagellum libre ; — *q*, *r*, corps en croissant ; — *s*, corps ovalaire ; — *t*, corps sphérique dérivé de corps en croissant ; — *u*, corps sphérique après le départ des flagella ; — *v*, *x*, leucocytes mélanifères.

le sérum (*g*, *h*, *l*, *m*,), tantôt accolés aux hématies (*b*, *c*, *d*, *e*, *f*) ; sur une même hématie on trouve parfois deux, trois ou quatre de ces corps (*fig.* 1).

Ces parasites vivent évidemment aux dépens des hématies qui pâlissent de plus en plus à mesure que les éléments parasitaires augmentent de volume et qui finissent par disparaître. Bon nombre d'auteurs admettent que les parasites sont endoglobulaires. Les notions que nous avons sur la structure et sur la consistance des hématies de l'homme permettent difficilement de comprendre que les parasites en question puissent s'y introduire ; il nous semble plus probable qu'ils s'accolent simplement aux hématies en les déprimant. Ce qui rend cette supposition plus vraisemblable encore, c'est que ces éléments parasitaires se trouvent souvent dans le sang à l'état de liberté, et cela à toutes les périodes de leur développement.

Lorsqu'on examine attentivement un corps sphérique animé de mouvements amiboïdes, il arrive parfois qu'on voit ce corps se segmenter en trois ou quatre éléments semblables mais de plus petit volume ; ces éléments se séparent ou bien ils se confondent de nouveau en un seul élément. Des espèces de boules sarco-

diques se forment aussi quelquefois sur les bords.

Au bout d'un temps variable, mais qui dépasse rarement une demi-heure ou trois quarts d'heure, les mouvements amiboïdes s'arrêtent ainsi que les mouvements des grains de pigment, et les corps sphériques prennent leurs formes cadavériques ; les contours sont irréguliers, le pigment s'amasse sur certains points ; ces corps se distinguent encore facilement des leucocytes mélanifères par l'absence de noyau, ou du moins par l'absence de noyaux aussi faciles à mettre en évidence que les noyaux des leucocytes.

Il résulte des travaux de Grassi et Feletti, de Celli et Guarnieri, de Romanowsky, de Sacharof et de Mannaberg qu'on peut à l'aide de différents procédés de coloration déceler la présence d'un noyau dans l'intérieur des corps sphériques ; le noyau ne se colore pas par le bleu de méthylène ; sur les préparations colorées à l'aide de ce réactif le noyau des corps sphériques est représenté par une vacuole claire ; le noyau est en général excentrique, accolé à la paroi. A l'intérieur du noyau on réussit parfois à colorer des granulations ou nucléoles.

2° *Flagella.* — Lorsqu'on examine avec soin une préparation de sang dans laquelle se trou-

vent à l'état libre des corps sphériques de moyen volume, il arrive assez souvent qu'on distingue sur les bords de ces éléments des filaments mobiles ou flagella qui s'agitent avec une grande vivacité et qui impriment aux hématies voisines des mouvements très variés ; les hématies sont déprimées, pliées, refoulées et toujours elles reprennent leur forme dès que les flagella s'en éloignent. Ces mouvements sont tout à fait comparables à ceux d'anguillules qui, fixées par leur extrémité caudale, tenteraient de se dégager.

Les flagella sont si fins, si transparents que, malgré leur longueur, très grande pour des microbes (trois ou quatre fois le diamètre des hématies), il est presque impossible de les voir quand ils sont au repos.

Les flagella sortent des corps sphériques ; on assiste quelquefois à cette excapsulation. Le nombre des flagella qui adhèrent à un même corps sphérique est variable ; quelquefois on ne distingue qu'un de ces éléments, (*o*, *fig.* 1), d'autres fois on en distingue deux, trois ou quatre (*n*, *fig.* 1) ; les mouvements de chaque flagellum sont indépendants.

Lorsque les flagella sont au nombre de trois ou quatre, ils se pelotonnent parfois de telle

sorte qu'il devient très difficile de dire quel est leur nombre et quelles sont leurs dimensions.

Les mouvements des flagella peuvent être constatés dans le sang immédiatement après sa sortie des vaisseaux, surtout lorsque la température du laboratoire est très chaude ; en général il est beaucoup plus facile de faire cette observation au bout de 15 à 20 minutes. Peut-être les mouvements s'arrêtent-ils sous l'influence du refroidissement que subit le sang à sa sortie des vaisseaux.

L'extrémité libre des flagella présente souvent un petit renflement piriforme, visible seulement lorsque cette extrémité très mobile se trouve exactement au point. Outre ces renflements terminaux on constate quelquefois de petits renflements qui semblent se déplacer le long des flagella.

Tantôt les flagella sont disposés d'une façon symétrique, tantôt ils sont groupés sur un même point du corps sphérique.

Lorsqu'on observe un corps sphérique muni de flagella, tel que le corps *n* de la *figure* 1, on a de la peine à se défendre de cette idée qu'on est en présence d'un animalcule muni de pseudopodes ; d'autant plus que les flagella impriment souvent au corps sphérique des mouve-

ments plus ou moins étendus ; il s'agit d'ordinaire d'un mouvement oscillatoire sur place, mais parfois, surtout si la couche de sang est un peu épaisse, le corps sphérique subit un véritable mouvement de translation.

Le nombre variable des flagella, leur disposition irrégulière, sont peu en rapport avec l'idée d'un parasite muni de pseudopodes, mais ce qui doit surtout faire écarter cette idée, c'est qu'à un moment donné les flagella se détachent des corps sphériques et circulent au milieu des hématies ; les flagella devenus libres sont difficiles à suivre ; au lieu de se mouvoir sur place comme lorsqu'ils adhéraient aux corps sphériques, ils se déplacent rapidement dans le champ du microscope ; on manque ainsi du point de repère que fournit le corps sphérique pigmenté. Il est évident que chaque flagellum vit à ce moment d'une vie indépendante.

Après que les flagella se sont détachés, les corps pigmentés auxquels ils adhéraient se déforment et restent immobiles, les grains de pigment s'accumulent sur un ou plusieurs points.

3° *Corps en croissant.* Il s'agit d'éléments cylindriques, effilés à leurs extrémités et d'ordinaire recourbés en croissant (*q*, *r*, *fig.* 1), la substance de ces corps est transparente, incolore,

sauf vers la partie moyenne où se trouvent des grains de pigment noir identiques à ceux des corps sphériques.

La longueur de ces éléments est, en général, un peu plus grande que le diamètre des hématies, soit de 8 à 9 μ ; il est à noter qu'on ne trouve jamais de corps en croissant de très petit volume, ni d'un volume notablement supérieur à celui qui vient d'être indiqué ; la largeur est de 2 μ environ vers la partie moyenne. Les extrémités du croissant sont tantôt très effilées, tantôt arrondies.

Les contours sont indiqués dans le sang frais par une seule ligne très fine, mais il est facile de constater, sur certaines préparations qui ont subi l'action de l'acide osmique ou de réactifs colorants, qu'il existe un double contour.

Les grains de pigment dont la présence est constante sont presque toujours réunis vers la partie moyenne, ils sont plus ou moins agglomérés. Par exception, le pigment se rencontre à une des extrémités.

On aperçoit souvent du côté de la concavité une ligne très fine qui relie les deux extrémités du croissant (*q*, *r*, *fig.* 1), et qui paraît représenter une partie du contour de l'hématie sur laquelle ou dans laquelle le parasite s'est développé.

A côté des corps en croissant, on trouve souvent d'autres éléments qui sont à peine incurvés ou même dont le grand axe est rectiligne. En laissant un corps en croissant dans le champ du microscope et en l'examinant à plusieurs reprises, on constate parfois sa transformation en un corps ovalaire, puis sphérique. (*s*, *t*, *fig.* 1).

4° *Corps en rosace ou segmentés.* — Les corps segmentés ou en rosace paraissent représenter sinon le mode unique de reproduction, du moins un des principaux modes de reproduction de l'hématozoaire du paludisme. Les bords d'un corps sphérique libre ou adhèrent à une hématie présentent des dentelures légères, peu profondes, c'est le premier degré de la segmentation ; en même temps les grains de pigment qui étaient disséminés dans cet élément se réunissent au centre en un seul amas (*i*, *j*, *fig.* 1). Bientôt les dentelures deviennent plus profondes, la segmentation s'achève, le corps sphérique est divisé d'une façon régulière en une série de segments, ce qui lui donne l'aspect qui a été désigné sous le nom de corps en rosace ou en marguerite. Les segments s'arrondissent et se séparent les uns des autres, si bien que le corps segmenté se décompose en fin de compte en une série de petits corps sphériques qui deviennent

libres (*k*, *l*, *fig.* 1). Il n'est pas très commun de rencontrer des corps segmentés ; il faut les chercher surtout à la première période des accès de fièvre.

On trouve enfin dans le sang palustre des corps hyalins, irréguliers, pigmentés, (*v*, *fig.* 1) qui sont des formes cadavériques des parasites décrits plus haut et des leucocytes mélanifères qui se distinguent de ces derniers éléments par la présence d'un ou de plusieurs noyaux faciles à colorer par le carmin ou le bleu de méthylène (*v*, *x*, *fig.* 1).

Sur 432 cas dans lesquels j'ai constaté en Algérie la présence des parasites, j'ai noté :

Corps sphériques seuls.	266 fois.
Corps en croissant seuls	43 —
Corps sphériques et corps en croissant . .	31 —
Corps sphériques et flagella.	59 —
Corps sphériques, corps en croissant et flagella.	33 —

Les corps sphériques seuls ou associés aux autres éléments ont donc été observés 389 fois sur 432 cas.

Les corps en croissant seuls ou associés aux autres formes, 107 fois.

Les flagella, toujours associés aux éléments sphériques, ont été rencontrés chez 92 malades.

Dans la plupart des cas (95 fois sur 107), les corps en croissant ont été observés dans le sang de malades atteints de cachexie palustre ou de fièvre intermittente de récidive.

Il était intéressant de savoir si les parasites se montraient plus ou moins nombreux dans le sang, avant, pendant ou après les accès.

Sur 79 examens faits peu de temps avant des accès, j'ai observé les parasites 79 fois.

Sur 286 examens faits pendant des accès, je les ai observés 273 fois.

Sur 164 examens faits quelques heures après un accès de fièvre, je les ai observés 141 fois.

C'est donc un peu avant les accès ou bien au début des accès que l'examen du sang doit être fait.

Chez certains malades et en particulier chez certains cachectiques qui paraissent avoir acquis une tolérance très grande pour les parasites, ceux-ci se trouvent non seulement pendant toute la durée des paroxysmes, mais aussi dans l'intervalle des accès, et certaines formes (corps en croissant) ne disparaissent que lentement, alors même que le malade est soumis à la médication quinique.

Depuis que j'ai quitté l'Algérie, j'ai eu l'occasion d'examiner un certain nombre de soldats

revenant des colonies et de passage ou en congé à Paris. Ces hommes venaient d'Algérie, de Tunisie, du Tonkin, de Cochinchine, du Sénégal, de Madagascar. Toutes les fois que j'ai pu faire l'examen du sang dans de bonnes conditions, c'est-à-dire au début d'un accès, j'ai trouvé des éléments parasitaires, et les éléments étaient les mêmes quel que fût le pays d'origine de la fièvre.

3. Recherches postérieures aux miennes. — Le parasite que j'ai décrit dès 1880 comme étant l'agent pathogène du paludisme a été retrouvé aujourd'hui par un grand nombre d'observateurs : E. Richard, Soulié et Vincent en Algérie ; Sternberg, Councilman, W. Osler, James en Amérique ; Marchiafava, Celli, Golgi, Guarnieri, Pietro Canalis, Grassi, Feletti, Antolisei, Angelini, Terni, Giardina, Bignami, Bastianelli en Italie ; Vandyke Carter et Evans aux Indes ; Metchnikoff, Sacharof, Khenzinsky, Romanowsky en Russie ; Paltauf, Kahler, Bamberger, Hochsinger en Autriche ; Plehn et Quincke en Allemagne ; Enrique Morado et T. Coronado à Cuba.

Tous ces observateurs ont vérifié l'existence dans le sang des malades atteints de paludisme,

des éléments parasitaires décrits ci-dessus ; tous admettent que ces parasites sont la cause du paludisme, mais quelques divergences existent au sujet de l'interprétation des faits et en particulier au sujet des rapports qui existent entre les différentes formes des parasites.

4. L'hématozoaire du Paludisme est un sporozoaire polymorphe. — J'ai émis dès 1881 l'opinion que les éléments parasitaires du sang palustre devaient être considérés, malgré la variété de leurs formes, non comme des parasites d'espèces différentes, mais comme des états successifs d'un même parasite polymorphe.

Les corpuscules hyalins, non encore pigmentés, qui forment de petites taches claires sur les hématies, représentent la forme embryonnaire du parasite ; peu à peu ces corps s'accroissent et leur volume finit par égaler ou même surpasser un peu celui des hématies ; en même temps, le nombre des grains de pigment augmente à l'intérieur. Les flagella se développent dans ces éléments et, à un moment donné, ils s'en échappent et deviennent libres.

La relation des corps en croissant avec les corps sphériques et les flagella n'est pas douteuse, bien qu'on ne sache pas pourquoi les

corps en croissant, très communs chez certains malades, font défaut chez d'autres.

Plusieurs observateurs Italiens ont admis l'existence de deux ou trois variétés de parasites du paludisme.

D'après Golgi et Pietro Canalis, il faudrait distinguer : un parasite de la fièvre tierce, un parasite de la fièvre quarte et un parasite des fièvres irrégulières.

Les différences existant entre les parasites de la tierce et ceux de la quarte peuvent, d'après Golgi, se résumer ainsi qu'il suit : le parasite de la tierce accomplit son évolution en deux jours, celui de la quarte en trois jours. Les corps amiboïdes de la tierce ont des mouvements beaucoup plus vifs que ceux de la quarte. Les parasites de la tierce donnent lieu facilement et rapidement à la décoloration des hématies auxquelles ils s'attaquent, tandis que dans la fièvre quarte les hématies envahies par les parasites gardent presque jusqu'au moment où la destruction est complète, leur coloration caractéristique. Dans la quarte, les globules du sang malades ont une tendance marquée à se rétracter, tandis que dans la tierce les globules malades ont souvent des dimensions supérieures à celles des globules sains. Dans la tierce, le proto-

plasma des parasites est très transparent, les contours sont peu marqués ; dans la quarte, le protoplasma paraît moins délicat, et les contours des parasites sont plus nets. Dans la quarte, le pigment se présente sous la forme de grains ou de bâtonnets plus gros que dans la tierce ; la teinte du pigment serait aussi un peu différente.

Enfin, et c'est là ce qui constitue la différence principale, la segmentation des éléments en rosace ne se fait pas de la même manière dans la tierce et dans la quarte. Dans la tierce, le nombre des corpuscules arrondis qui naissent de la segmentation des éléments pigmentés est plus grand que dans la quarte.

Pietro Canalis et Golgi admettent en outre l'existence d'une troisième variété d'hématozoaires caractérisée par les corps en croissant, variété qui, au point de vue clinique, correspondrait aux fièvres irrégulières : fièvres quotidiennes à accès prolongés ou subintrants, continues palustres, cachexie aiguë, accidents pernicieux.

Grassi et Feletti ont admis d'abord l'existence de deux espèces d'hématozoaires du paludisme : la première donnant lieu aux fièvres régulières, la deuxième aux fièvres irrégulières ; cette dernière variété étant caractérisée, comme l'avaient déjà

dit Pietro Canalis et Golgi, par la forme en croissant.

Grassi et Feletti ont décrit en dernier lieu cinq variétés d'hématozoaires du paludisme non transformables l'une dans l'autre et correspondant à des manifestations cliniques différentes. (*Centralbl. f. Bakter.* 1891 T. X, p. 518). Ces cinq espèces, dont l'existence est très problématique, ont été dénommées ainsi qu'il suit :

Haemamoeba malariæ (fièvre quarte simple, double ou triple) — *H. vivax* (fièvre tierce simple ou double) — *H. præcox* (fièvres pernicieuses, quotidiennes, fièvres continues ou subcontinues) — *H. immaculata* variété caractérisée par l'absence de pigment qui n'existerait qu'à Rome et qui donnerait lieu aux mêmes accidents que *H. præcox* — *H. Laverania malariæ* (fièvres irrégulières, quotidiennes).

E. Antolisei et Angelini, C. Terni et G. Giardina ont publié des recherches confirmatives de celles de Golgi et de Pietro Canalis.

La doctrine de la pluralité des hématozoaires du paludisme soulève de nombreuses objections :

L'unité du paludisme au point de vue clinique et anatomo-pathologique est indiscutable et *a priori* on a de la peine à admettre que la fièvre tierce, la fièvre quarte et la fièvre quoti-

dienne soient produites par des parasites différents, d'autant plus que chez un même individu on voit souvent le type de la fièvre se modifier.

D'autre part, les caractères morphologiques assignés aux deux, aux trois ou aux cinq espèces d'hématozoaires sont insuffisants pour permettre de reconnaître chacune de ces espèces aux différentes phases de son évolution.

Les corps en croissant sont, il est vrai, très caractéristiques, mais malheureusement pour la doctrine de la pluralité des hématozoaires on peut rencontrer ces éléments dans des fièvres palustres parfaitement régulières ainsi que j'en ai cité de nombreux exemples (Du paludisme et de son hématozoaire, p. 132).

Les auteurs qui admettent l'existence de plusieurs hématozoaires sont obligés, pour mettre leur doctrine d'accord avec les faits, de reconnaître que très souvent on trouve chez les mêmes malades plusieurs variétés d'hématozoaires qui prédominent tour à tour.

Gualdi, Antolisei et Angelini ont essayé de démontrer expérimentalement l'existence des deux ou trois variétés d'hématozoaires ; ils ont injecté six fois, dans les veines d'individus indemnes de paludisme, du sang de malades atteints de fièvre palustre dans le but de constater

si on reproduirait, chez les individus inoculés, les types de fièvre et de parasites du malade qui avait fourni le sang ; cinq fois sur six les résultats de ces expériences ont été peu favorables ou même absolument opposés à la doctrine de la pluralité des parasites du paludisme. Di Mattei et Calandruccio ont injecté à des malades atteints de paludisme, du sang renfermant une variété d'hématozoaires qu'on ne trouvait pas chez eux et ils auraient vu constamment la variété nouvelle injectée se développer dans le sang. Les variations d'aspect de l'hématozoaire du paludisme sont trop communes, en l'absence de toute injection de sang, pour qu'on puisse attribuer une grande importance aux résultats de ces dernières expériences.

Je ne crois pas qu'il existe de rapport constant entre les formes sous lesquelles les hématozoaires se présentent dans le sang et les manifestations cliniques du paludisme ; on peut dire seulement que certaines formes parasitaires s'observent plus souvent dans certains cas : les corps en croissant, par exemple, dans les fièvres de rechute et dans la cachexie palustre, ainsi que je l'ai établi depuis longtemps.

La plupart des observateurs s'accordent aujourd'hui à reconnaître que l'hématozoaire du

paludisme doit être rangé parmi les sporozoaires, à côté des coccidies. Or le polymorphisme est pour ainsi dire de règle dans l'histoire de ces êtres et les différences que l'on constate dans l'évolution de l'hématozoaire du paludisme ne suffisent pas pour autoriser à admettre l'existence de plusieurs variétés distinctes de parasites.

5. Sporozoaires analogues chez les animaux. — On observe, chez bon nombre d'animaux, des hématozoaires dont quelques espèces ont une grande analogie avec l'hématozoaire du paludisme.

Gaule et Ray Lankester ont décrit un hématozoaire de la grenouille (*rana esculenta*) qui se rencontre dans les hématies sous la forme d'un corps allongé, à côté du noyau, ou bien à l'état libre dans le plasma ; le parasite présente dans ce dernier cas des mouvements très vifs (*Drepanidium ranarum*).

Dans le sang des lézards (*Lacerta viridis*, *Lacerta agilis*) on trouve fréquemment des hématozoaires inclus dans les hématies ou bien à l'état libre ; ce parasite a l'aspect d'un vermicule dont les extrémités sont effilées et qui mesure de 10 à 15 μ de long ; l'hémocytozoon du lé-

zard est animé parfois d'un mouvement rudimentaire consistant en une flexion dans le sens de la courbure normale suivie d'un redressement brusque (Danilewsky et Chalachnikow).

Le sang de la tortue des marais renferme souvent aussi des parasites libres ou inclus dans les hématies. Ces parasites qui ont été décrits pour la première fois par Danilewsky en 1884, se présentent d'abord sous l'aspect de petites taches claires, arrondies ou oblongues, à côté du noyau de l'hématie, puis sous la forme d'un vermicule cylindrique effilé à ses extrémités qui, arrivé à son développement complet, devient mobile et s'échappe de l'hématie.

Certains hématozoaires des oiseaux, décrits par Danilewsky, se rapprochent des hématozoaires du paludisme à ce point que quelques observateurs, parmi lesquels Danilewsky, Grassi et Feletti admettent qu'il y a identité.

Ces hématozoaires ont été trouvés dans le sang d'un grand nombre d'oiseaux : geai, hibou, chouette, pigeon, corneille, tourterelle, alouette, moineau, pinson, etc., j'ai pu les étudier pour ma part dans le sang du geai, de l'alouette, du pinson et du pigeon.

Ces parasites se rencontrent le plus souvent à l'état d'inclusion dans les hématies. L'hémato-

zoaire, à son premier degré de développement, forme dans les hématies, qui ont conservé d'ailleurs leur aspect normal, de petites taches

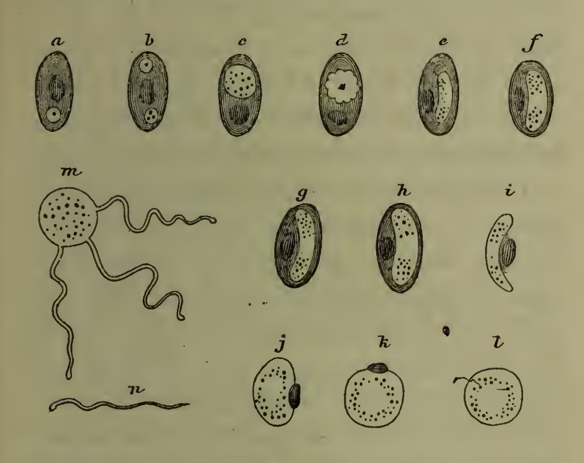


Fig. 2. — Hématozoaires de l'alouette. *a*, *b*, *c*, hématies avec de petits corps sphériques pigmentés ; — *d*, hématie renfermant un corps sphérique en voie de segmentation ; — *e*, *f*, *g*, *h*, hématies avec des corps cylindriques à différents degrés de développement ; *i*, corps cylindrique devenu libre avec le noyau de l'hématie qui le renfermait ; — *j*, *k*, corps cylindriques se transformant en corps sphériques, on voit encore à côté le noyau des hématies qui renfermaient ces corps ; — *l*, corps sphérique libre entièrement développé ; — *m*, corps sphérique avec trois flagella ; — *n*, flagellum libre.

claires, arrondies ou allongées. Une même hématie peut renfermer deux ou trois de ces éléments. Les grains de pigment au nombre d'un ou deux seulement dans les plus petits élé-

ments parasitaires ne tardent pas à se multiplier.

L'hématozoaire, en se développant, déforme plus ou moins l'hématie qui le renferme et refoule le noyau. Souvent l'hématozoaire prend une forme allongée : il a alors l'aspect d'un vermicule, arrondi ou effilé à ses extrémités, dont le grand axe est souvent parallèle au grand axe de l'hématie. Chez l'alouette, j'ai constaté quelquefois la disparition du noyau de l'hématie malade, mais en général c'est le noyau qui résiste le plus longtemps et on le retrouve souvent à côté de l'hématozoaire, alors que le reste de l'hématie a disparu (*i*, *j*, *k*, *fig.* 2). Arrivé à son complet développement, l'hématozoaire devient libre et prend une forme ovalaire ou sphérique ; en même temps apparaissent fréquemment des mouvements qui font défaut pendant la période endoglobulaire : les grains pigmentés sont animés d'un mouvement très vif, le corps sphérique présente un mouvement oscillatoire rapide et des flagella se montrent sur les bords, (*m*, *fig.* 2). Ces flagella dont j'ai constaté la présence dans le sang de l'alouette, du pinson et du pigeon ont une grande analogie avec les flagella de l'hématozoaire du paludisme ; au bout de quel-

ques minutes ils se détachent et deviennent libres.

Danilewsky a signalé la présence de corps en rosace dans le sang de certains oiseaux ; pour ma part, je n'ai observé ces éléments que très rarement dans le sang des oiseaux (*d*, *fig.* 2).

L'analogie de ces hématozoaires des oiseaux avec l'hématozoaire du paludisme est frappante, mais cette analogie n'implique pas l'identité.

Au point de vue morphologique on peut relever des différences, mais ce qui sépare surtout ces parasites, c'est que l'action pathogène et fébrigène des hématozoaires des oiseaux n'est pas démontrée.

Les hématozoaires décrits ci-dessus s'observent chez des oiseaux provenant de régions non palustres ; je dois dire cependant que je n'ai pas réussi à les trouver chez les pigeons d'origine française, tandis que je les ai rencontrés assez souvent chez les pigeons d'origine italienne.

Ces hématozoaires ne donnent lieu, en général, chez les animaux qui en sont porteurs, à aucun trouble apparent, mais ce n'est pas là, il faut le dire, une règle absolue. Danilewsky a constaté que les animaux dans le sang desquels on trouve des corps segmentés sont souvent malades et qu'ils meurent quelquefois.

Lorsque les hématozoaires existent en grand nombre dans le sang de l'alouette ou du pinson, il n'est pas très rare de voir ces animaux mourir, alors même que le sang ne renferme pas de corps segmentés.

Si les hématozoaires des oiseaux étaient identiques à ceux du paludisme, on devrait réussir à inoculer ces derniers parasites à des oiseaux, en leur injectant du sang palustre, or jusqu'ici cette expérience n'a donné que des résultats négatifs. En 1889 et 1890 j'ai injecté à plusieurs reprises dans les vaisseaux du geai, du sang palustre renfermant des éléments parasitaires caractéristiques, notamment des corps sphériques à leurs divers degrés de développement et le résultat de ces expériences a été négatif.

Celli et Sanfelice ont inoculé sans succès du sang palustre à différents oiseaux : pigeons, tourterelles, chouettes. Ces observateurs n'ont réussi à inoculer les hématozoaires que lorsqu'ils opéraient d'espèce à espèce, de pigeon à pigeon par exemple ; chez le pigeon, l'inoculation faite le plus souvent dans l'intérieur du poumon a réussi trois fois sur six.

Di Mattei, Grassi et Feletti n'ont eu que des résultats négatifs, même dans les inoculations pratiquées entre animaux de même espèce.

Au mois de mai 1891, j'ai réussi à infecter quelques alouettes saines en injectant dans leurs poumons du sang d'alouettes malades. Une des alouettes inoculées mourut onze jours après l'inoculation ; on constatait chez cette alouette, en même temps qu'une pullulation très rapide des hématozoaires, une anémie extrêmement marquée, comme dans les formes les plus aiguës du paludisme.

Au mois d'octobre suivant, j'ai repris ces expériences sur les pigeons. J'ai inoculé dix-sept pigeons d'origine italienne ou d'origine française, dix de ces pigeons ont été inoculés par injection intra-veineuse du sang infecté, quatre par inoculation intra-pulmonaire, trois par injection dans la trachée et les bronches.

Le sang a été injecté pur et sans être défibriné lorsque j'ai fait des injections intra-veineuses, mélangé à du bouillon dans les cas d'injections intra-bronchiques. Dans les inoculations intra-veineuses, j'injectais la moitié ou le tiers du contenu d'une seringue de Straus, dans les inoculations intra-pulmonaires, le contenu entier de la seringue (sang pur), dans les inoculations par la trachée j'injectais deux ou trois fois le contenu de la seringue remplie avec un mélange de sang et de bouillon stérilisé.

Chez deux des animaux inoculés par injection intra-veineuse j'ai constaté, trois jours après l'injection, la présence de quelques hématozoaires endoglobulaires, mais de nouveaux examens du sang de ces pigeons ont été négatifs. Chez les autres animaux inoculés, des examens répétés du sang n'ont révélé l'existence d'aucun élément parasitaire.

Il est bien probable que les hématozoaires, inoculables à certains moments et sous certaines formes, ne le sont pas à d'autres moments et sous d'autres formes, ce qui expliquerait les résultats, contradictoires en apparence, auxquels on est arrivé jusqu'ici.

Les saisons paraissent avoir une grande influence sur les hématozoaires des oiseaux comme sur l'hématozoaire du paludisme. Au printemps et en été, j'ai observé souvent chez le pinson et chez l'alouette des hématozoaires à développement rapide, entraînant parfois la mort des animaux qui en étaient porteurs ; en hiver, le nombre des animaux malades diminue notablement et dans cette saison je n'ai guère rencontré que les formes à développement lent (corps endoglobulaires, peu de corps sphériques libres et de flagella) qui réagissent peu sur l'organisme.

Celli et Sanfelice ont constaté que la quinine, si efficace contre l'hématozoaire du paludisme, est sans action sur les hématosporozoaires des oiseaux, ce qui fournit un nouvel argument en faveur de la non identité de ces parasites.

L'inoculation du sang d'oiseau à l'homme paraît dangereuse à cause du volume des hématies de l'oiseau ; di Mattei a trouvé cependant un sujet qui s'est prêté à cette opération ; di Mattei a injecté dans les veines de cet individu un centimètre cube de sang de pigeon infecté ; le résultat de l'expérience a été négatif.

Les hématosporozoaires des oiseaux, bien qu'ils ne semblent pas pouvoir être identifiés à l'hématozoaire du paludisme, n'en présentent pas moins un grand intérêt à cause de leur analogie avec ce dernier parasite. On peut espérer qu'on réussira, en les étudiant, à résoudre quelques-uns des problèmes encore obscurs relatifs à l'évolution de ces êtres.

6. Examen du sang. Procédés de conservation et de coloration des hématozoaires. — L'examen du sang doit être fait pendant les accès de fièvre et autant que possible au début des accès. Dans l'intervalle des accès il arrive souvent que les hématozoaires disparaissent du

sang périphérique, surtout si les malades sont soumis à la médication quinique ; les corps en croissant résistent plus longtemps que les autres éléments à cette médication.

L'étude du sang frais et pur est particulièrement intéressante ; on prépare des lames porte-objet et des lamelles couvre-objet bien propres, on pique avec une épingle le doigt du malade dont on se propose d'examiner le sang, on recueille une goutte de sang sur une lame porte-objet, on la recouvre avec une lamelle et si la goutte de sang est un peu grosse on a soin de presser un peu sur la lamelle et d'absorber sur les bords le sang en excès, de façon à obtenir une préparation de sang très mince ; lorsque les hématies se mettent en piles, les hématozoaires sont très difficiles à voir ; il faut obtenir des préparations dans lesquelles les hématies se mettent à plat.

Pour les observations ordinaires, il est inutile de border à la paraffine ; le sang qui se coagule sur les bords des préparations, au contact de l'air, forme une occlusion suffisante.

La préparation est examinée avec un grossissement de 300 à 400 diamètres. Je me sers ordinairement de l'oculaire 1 et des objectifs à sec n° 8 ou n° 9 de Verick. C'est seulement dans ces

préparations de sang frais qu'on peut observer les éléments parasitaires sous leurs formes les plus caractéristiques : corps sphériques présentant des mouvements amiboïdes, flagella animés de mouvements très vifs et très variés, adhérents à des corps sphériques ou libres.

Les corps en croissant et les corps sphériques se voient bien sur des préparations obtenues par un des procédés qui suivent.

La dessiccation rapide et la fixation par la chaleur des éléments normaux et parasitaires est un excellent moyen de préparation du sang palustre. Une goutte de sang est étalée en couche mince entre deux lamelles couvre-objet bien propres, les lamelles sont ensuite séparées, séchées rapidement à l'air, puis passées trois fois dans la flamme d'une lampe à alcool.

La chaleur qui altère profondément les globules rouges dans le sang frais et liquide, fixe au contraire très exactement ces globules dans leur forme, lorsque le sang est déjà desséché.

Le sang desséché se conserve longtemps ; on distingue très bien sur ces préparations, quelques-uns des éléments parasitaires ; les corps en croissant notamment se montrent avec le même aspect que dans le sang frais.

Il faut avoir soin de *monter à sec*, le baume

du Canada rendrait les hématies et les éléments parasitaires trop transparents. La lamelle couvre-objet à laquelle adhère le sang desséché est appliquée sur une lame porte-objet ; on borde à la paraffine afin d'empêcher l'humidité et les poussières de pénétrer entre les lamelles.

Le sang desséché peut être soumis aux différents réactifs colorants ; il est bon, pour fixer les hématies dans leur forme, plus fortement encore qu'elles ne l'ont été par la chaleur, de faire agir sur le sang desséché un mélange d'alcool et d'éther à parties égales (Roux).

Parmi les réactifs colorants, le bleu de méthylène seul ou associé à l'éosine, le violet de gentiane et l'hématoxyline sont ceux qui donnent les meilleurs résultats.

Pour obtenir la coloration avec le bleu de méthylène on verse sur la lamelle recouverte de sang desséché, quelques gouttes d'une solution aqueuse concentrée de bleu de méthylène ; au bout de trente secondes, on lave à l'eau distillée et on sèche la préparation qui est montée à sec ou dans le baume. Les éléments parasitaires prennent dans ces préparations une teinte bleue plus pâle que celle des noyaux des leucocytes, les hématies conservent leur couleur normale.

En faisant agir sur le sang une solution

aqueuse d'éosine, avant d'employer la solution de bleu de méthylène, on obtient une double coloration ; les hématies sont colorées en rose, les éléments parasitaires et les noyaux des leucocytes en bleu ; dans le sang des oiseaux les noyaux des hématies se colorent également en bleu. Ces préparations sont montées dans le baume du Canada.

J'ai obtenu de meilleurs résultats en faisant agir successivement l'éosine et le bleu de méthylène, qu'en me servant du mélange de bleu de méthylène et d'éosine qui a été conseillé par Chenzinsky et par Hochsinger.

Pour l'étude des corps sphériques de petit volume adhérents aux hématies, le violet de gentiane donne d'assez bons résultats ainsi que le violet dahlia ; si on emploie une solution concentrée de ces matières colorantes, il faut avoir soin de la laisser quelques secondes seulement en contact avec le sang et de laver ensuite avec soin. Il importe, en effet, que les hématies ne se colorent pas ou ne se colorent du moins que très légèrement, de façon à rester bien distinctes des éléments parasitaires.

Sur les préparations colorées à l'aide des violets dahlia ou de gentiane on distingue mal les grains de pigment des éléments parasitaires, ce

qui est un inconvénient ; les grains de pigment se voient bien au contraire sur les préparations colorées au moyen du bleu de méthylène. L'hématoxyline alunée (formule de Latteux) donne aussi de bons résultats.

Pour la coloration des noyaux des éléments parasitaires, Romanowsky a employé le procédé suivant : le sang desséché et flambé sur des lamelles couvre-objet est mis à l'étuve sèche, à la température de 105 à 110°, pendant une heure environ. Les lamelles sont ensuite plongées dans un mélange colorant composé ainsi qu'il suit : solution aqueuse saturée de bleu de méthylène, deux volumes, solution aqueuse d'éosine à 1 p. $_0/^0$ cinq volumes. Ce mélange doit être préparé fraîchement ; on y laisse les lamelles pendant une heure au moins ; on peut les y laisser pendant 24 heures, mais alors il faut laver avec beaucoup de soin les lamelles.

Mannaberg a conseillé comme fixatif une solution d'acide picrique additionnée d'acide acétique et comme colorant l'hématoxyline.

Sur les préparations simplement colorées au bleu de méthylène, les noyaux des corps sphériques se dessinent sous la forme de corps arrondis incolores.

Sur les préparations de sang palustre ou de

sang d'oiseau colorées fortement avec le violet de gentiane, on arrive quelquefois à distinguer les flagella (Sacharof), mais l'étude des flagella dans ces préparations conservées est beaucoup moins intéressante que celle des flagella vivants et mobiles du sang frais.

7. L'hématozoaire décrit ci-dessus est l'agent pathogène du Paludisme. — Il ne paraît pas douteux que l'hématozoaire décrit ci-dessus soit l'agent pathogène du paludisme.

Ce parasite a été retrouvé dans tous les pays chez les malades atteints de paludisme avec les mêmes caractères et il n'a jamais été rencontré chez des sujets sains ou atteints de maladies étrangères au paludisme.

Avant la découverte de l'hématozoaire, la présence de pigment dans le sang palustre ou mélanémie était considérée comme la lésion la plus caractéristique du paludisme, mais on ne s'expliquait pas pourquoi cette lésion se produisait dans le paludisme et non dans d'autres maladies fébriles. Aujourd'hui nous savons que la mélanémie est la conséquence du développement des hématozoaires et il paraît logique d'en conclure que les hématozoaires qui produisent la mélanémie, c'est-à-dire la lésion la plus caractéristique du

paludisme donnent lieu également aux troubles qui caractérisent cette maladie.

Sous l'influence de la médication quinique les hématozoaires disparaissent en même temps que guérit la fièvre, preuve importante de la relation de cause à effet qui existe entre ces parasites et les accidents du paludisme. Les corps en croissant résistent plus longtemps que les autres éléments mais ils finissent eux aussi par disparaître.

L'inoculabilité du paludisme d'homme à homme par injection intra-veineuse du sang renfermant des hématozoaires, constitue un dernier et très puissant argument en faveur du rôle pathogénique de ces parasites.

Dès 1881 j'avais dit que le paludisme devait être inoculable d'homme à homme et j'avais indiqué les conditions de réussite de cette expérience qui a été faite par Mariotti et Ciarocchi, Marchiafava et Celli, Gualdi, Antolisei et Angelini. Les expériences antérieures de Dochmann et de Gherardt sur l'inoculation du paludisme ne sont pas probantes ; les observateurs qui ont essayé de répéter ces expériences en se servant des procédés indiqués par Dochmann et Gherardt n'ont obtenu que des résultats négatifs ; au contraire l'inoculation intra-veineuse que j'avais conseillée réussit presque toujours ; on voit ap-

paraître les hématozoaires dans le sang de l'individu inoculé en même temps que se produisent les manifestations cliniques caractéristiques du paludisme.

Ces manifestations apparaissent huit à dix jours après l'inoculation, ce qui fournit une indication précise sur l'*incubation* du paludisme ; indication qui concorde d'ailleurs avec bon nombre de faits d'observation clinique.

Quelques auteurs ont admis que l'invasion du paludisme pouvait être très rapide ; on a cité souvent l'exemple de voyageurs atteints tout à coup d'accidents pernicieux tandis qu'ils traversaient une localité marécageuse. Pour que ces faits fussent probants, il faudrait démontrer : 1° que ces voyageurs n'étaient pas, depuis quelque temps déjà, sous l'influence du paludisme ; 2° que les accidents observés étaient bien dus au paludisme et non à d'autres causes, au coup de chaleur, par exemple. Cette démonstration n'a pas été faite jusqu'ici. Je crois pour ma part qu'il existe toujours une période d'incubation dont la durée minima est de six à sept jours.

8. Comment se fait l'infection ? — La découverte de l'hématozoaire du paludisme n'a pas résolu complètement la question de l'étiologie du

paludisme. Nous ignorons encore sous quelle forme ce parasite vit dans le milieu extérieur et comment il pénètre dans l'économie.

Cette lacune dans l'histoire de l'hématozoaire du paludisme qui serait très grave s'il s'agissait d'un schizophyte, surprend moins quand on songe que ce parasite appartient aux sporozoaires; l'histoire du développement de ces protozoaires est en effet très obscure, nous ne savons pas les cultiver, comme nous faisons des schizophytes. Tous les essais de culture de l'hématozoaire du paludisme sur des milieux artificiels ou même dans le sang retiré des vaisseaux ont échoué jusqu'ici. Il paraît probable que l'hématozoaire du paludisme existe dans les milieux palustres à l'état de parasite de quelque animal ou de quelque plante. J'ai émis l'hypothèse que les moustiques jouaient un rôle dans la propagation du paludisme comme dans celle de la filariose.

On admet généralement que l'infection se fait par l'air, si bien que le mot *malaria* (mal'aria) est devenu synonyme de paludisme. Des faits nombreux tendent à démontrer que l'infection peut se faire aussi par l'eau potable.

On a constaté à plusieurs reprises que dans une même localité des individus vivant dans des conditions identiques, mais faisant usage pour la

boisson d'eaux de provenance différente, étaient, les uns atteints dans une forte proportion, les autres épargnés par les fièvres palustres.

Dans certaines localités autrefois insalubres, il a suffi de mettre à la disposition des habitants une eau pure à la place de l'eau stagnante qui servait primitivement à la boisson, pour voir les fièvres palustres disparaître.

Les voyageurs qui parcourent des contrées malsaines réussissent souvent à se préserver des fièvres en ne buvant que de l'eau bouillie, tandis que les personnes qui ne prennent pas cette précaution sont atteintes dans une forte proportion.

Salomone Marino a fait ingérer à vingt-cinq individus qui se trouvaient dans une localité saine de l'eau puisée dans des localités palustres. (*Sicilia medica*, 1891, p. 100). Chez les individus sains et robustes cette ingestion n'a provoqué que quelques nausées ; chez les individus plus délicats on a observé des troubles gastro-intestinaux ; les individus atteints de maladies chroniques ont eu de la fièvre qui disparaissait avec la cessation de l'emploi de l'eau suspecte ; enfin les malades qui avaient eu antérieurement la fièvre eurent des rechutes et on vit les hématozoaires réapparaître dans le sang.

De ce qu'un individu sain peut boire impuné-

ment de l'eau provenant de localités palustres, on ne peut pas conclure que cette eau ne contient pas le germe du paludisme ; pour contracter le paludisme comme pour contracter la plupart des autres maladies, il faut une prédisposition et les résultats de l'expérience auraient été peut-être différents sur des sujets affaiblis et surmenés.

La question du mode de pénétration de l'hématozoaire du paludisme dans l'organisme ne pourra être résolue que lorsqu'on aura réussi à découvrir sous quelle forme ce parasite se trouve dans le milieu extérieur et c'est à résoudre cette question que devraient tendre aujourd'hui les efforts de tous les observateurs. La marche à suivre me paraît devoir être celle-ci : au lieu de rechercher directement dans l'eau, dans l'air ou dans le sol des localités marécageuses, comme on l'a fait si souvent en vain, le parasite du paludisme, il faut étudier les hématozoaires voisins de l'hématozaire du paludisme et en particulier les hématozoaires des oiseaux, il faut instituer des expériences sur ces parasites et tâcher de découvrir comment les oiseaux contractent cette maladie parasitaire. Les hématozoaires du paludisme se propagent très probablement de la même manière que ces hématozoaires des oiseaux.

CHAPITRE III

FORMES CLINIQUES DU PALUDISME

Les manifestations cliniques du paludisme peuvent être ramenées à trois principales :

Fièvre intermittente,

Fièvre continue,

Cachexie palustre.

Ces manifestations se produisent d'ailleurs très souvent chez un même sujet qui a d'abord une fièvre continue, puis des accès intermittents et qui arrive enfin à la cachexie ; on peut observer aussi la cachexie d'emblée, sans fièvre.

Les accidents graves qui compliquent parfois la fièvre et qui sont connus sous le nom d'accès pernicieux seront étudiés à la fin de ce chapitre avec les accidents et complications.

1. Fièvre intermittente. — C'est la manifestation clinique la plus commune du palu-

disme, si bien que beaucoup d'observateurs ont adopté l'expression de fièvre intermittente pour désigner le paludisme. Cette synonymie assez exacte dans nos pays tempérés, devient tout à fait inexacte quand on étudie le paludisme dans les pays chauds ; les continues palustres sont très fréquentes dans ces pays et le médecin qui ne

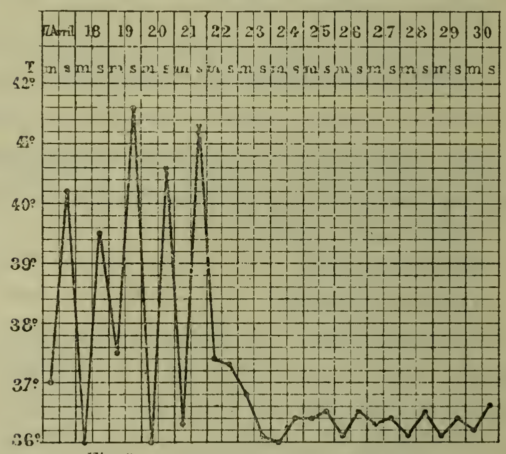


Fig. 3. — Fièvre intermittente quotidienne.
A partir du 21 avril le malade prend de la quinine.

connaîtrait du paludisme que la fièvre intermittente serait exposé à commettre des erreurs très préjudiciables à ses malades.

Presque toujours la fièvre intermittente se rapporte à un des types suivants :

Type quotidien, caractérisé par des accès qui reviennent tous les jours (*fig.* 3).

Type tierce, caractérisé par des accès revenant

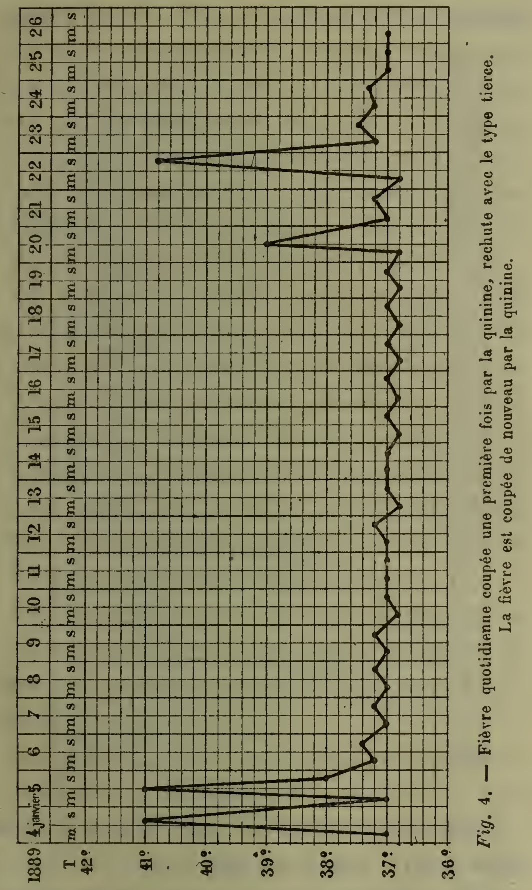


Fig. 4. — Fièvre quotidienne coupée une première fois par la quinine, rechute avec le type tierce. La fièvre est coupée de nouveau par la quinine.

tous les deux jours. (Le tracé reproduit dans la

fig. 4 est celui d'une fièvre quotidienne qui s'est transformée en tierce).

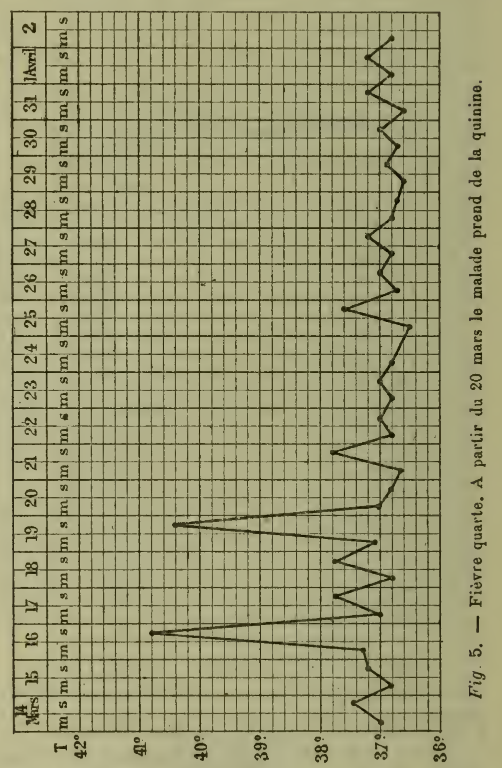


Fig. 5. — Fièvre quarte. A partir du 20 mars le malade prend de la quinine.

Type quarte, caractérisé par des accès revenant tous les trois jours (*fig.* 5).

Fièvre intermittente irrégulière, fièvre larvée.

A. **Types réguliers**. — La fièvre intermittente quotidienne est, de beaucoup, la plus commune des intermittentes dans les pays chauds ; dans les pays tempérés la tierce et la quarte s'observent au contraire avec une fréquence égale, sinon plus grande. Maillot, à Bône, sur 2338 cas, a noté 1582 quotidiennes, 730 tierces et 26 quartes. Griesinger, à Tubingue, sur 414 cas : 268 tierces, 122 quotidiennes, 3 quartes et 21 irrégulières.

On a décrit un grand nombre d'autres types de fièvre intermittente : fièvre double quotidienne (deux accès par jour), double tierce, double quarte, tierce doublée, quintane, sextane, etc. Ce sont là des types fort rares ou même dont l'existence est discutable. Les longues intermittences s'expliquent presque toujours par ce fait qu'on a fait prendre au malade une dose de quinine qui a supprimé quelques accès.

Les accès reviennent à la même heure ou bien chaque accès avance ou retarde sur l'heure de l'accès précédent ; les accès sont dits alors *anticipants* ou *retardants*.

Les différents types de fièvre intermittente se transforment souvent l'un dans l'autre ; tel malade qui a eu d'abord des accès quotidiens présente, lors d'une rechute, des accès du type tierce ou du type quarte ; aussi est-il très difficile d'ad-

mettre avec quelques observateurs l'existence de parasites différents pour les différents types fébriles.

Dans les deux tiers des cas, les accès de fièvre intermittente se produisent de minuit à midi (Maillot) ; fait intéressant, car dans la plupart des fièvres non palustres et notamment dans la fièvre hectique, les paroxysmes fébriles ont lieu le soir.

La description des fièvres intermittentes se réduit presque à celle de l'accès de fièvre qui est le même, quel que soit le type fébrile.

L'*accès régulier* de fièvre intermittente est caractérisé par les trois stades : de *frisson*, de *chaleur* et de *sueurs*.

L'étude de la marche de la température dans les accès de fièvre a été très bien faite par Gavarret, Michael, Wunderlich et Lorain. Gavarret a montré dès 1839 que l'ascension thermique commence un peu avant l'apparition du frisson et qu'elle continue pendant toute la durée de celui-ci, bien que les malades éprouvent une sensation de froid très pénible.

Le stade de frisson peut manquer et alors il arrive assez souvent que les malades n'ont pas conscience de leur état fébrile. D'autres fois le

stade de frisson dure longtemps et constitue la période la plus pénible de l'accès de fièvre ; les membres et le tronc sont secoués par le frisson, les dents claquent, la peau présente le phénomène de la chair de poule ; les extrémités sont parfois refroidies en réalité, mais la température des parties centrales (rectum, aisselle) est toujours fébrile et souvent, en plein frisson, on note déjà 40° dans l'aisselle.

La température de l'aisselle subit des variations analogues à celles de la température du rectum, à quelques dixièmes de degré au-dessous, on peut donc étudier très bien la thermométrie des fièvres palustres en se bornant à prendre la température axillaire. Les tracés thermométriques que nous donnons ont été établis avec les températures axillaires.

Le fastigium thermométrique s'observe d'ordinaire vers le milieu du stade de chaleur ; la température atteint le plus souvent ou dépasse 40° ; le thermomètre monte parfois dans l'aisselle à 41° et 42°. Hirtz a noté dans un cas le chiffre tout à fait exceptionnel de 44°.

A la sensation de froid succède une sensation de chaleur intense, les malades accusent une soif ardente, une céphalalgie très forte ; parfois un peu de délire se produit pendant ce

stade, même dans les accès de moyenne intensité, qui ne méritent pas de figurer parmi les accès pernicieux.

La défervescence se produit plus ou moins rapidement suivant l'intensité de l'accès et en général elle s'accompagne de sueurs ; le malade éprouve une sensation de bien être. Dans certains cas la peau devient seulement moite, dans d'autres cas les sueurs sont si abondantes qu'il faut changer à plusieurs reprises le linge des malades. A la fin du stade de sueurs la température s'abaisse souvent au-dessous de la normale, à 36° voire même à 35° ; en même temps le pouls se ralentit, il ne bat plus chez

Fig. 6. — Accès léger. Durée 7 heures.

quelques malades que cinquante fois à la minute.

Au point de vue de la durée on peut classer ainsi qu'il suit les accès de fièvre :

Accès courts qui durent de quatre à huit heures.
Accès moyens qui durent de huit à douze heures.
Accès longs qui durent plus de douze heures.

Les tracés des *fig.* 6, 7, 8, indiquent la marche de la température dans les accès de fièvre intermittente ; les tracés reproduits dans les *fig.* 6 et 7, sont ceux d'accès légers, le tracé suivant (*fig.* 8) est celui d'un accès d'intensité moyenne. La température a été prise d'heure en heure dans l'aisselle.

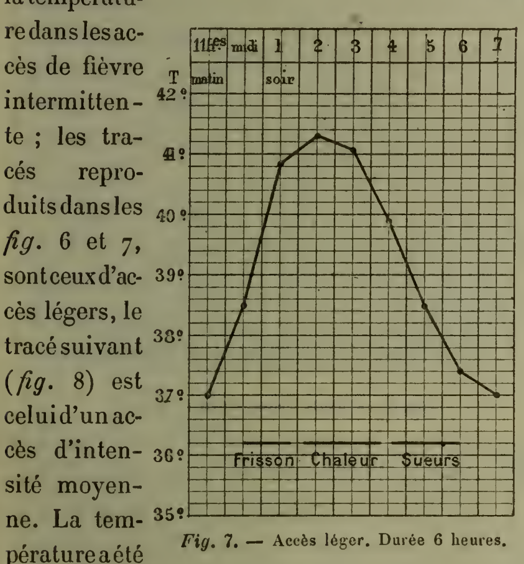


Fig. 7. — Accès léger. Durée 6 heures.

Les accès de longue durée présentent comme

les accès moyens qui sont de beaucoup les plus fréquents les trois stades de frisson, de chaleur et de sueurs, mais c'est surtout le stade de chaleur qui est prolongé. Ces longs accès de fièvre expliquent bien le mécanisme des accès subintrants, chaque accès commençant avant la fin

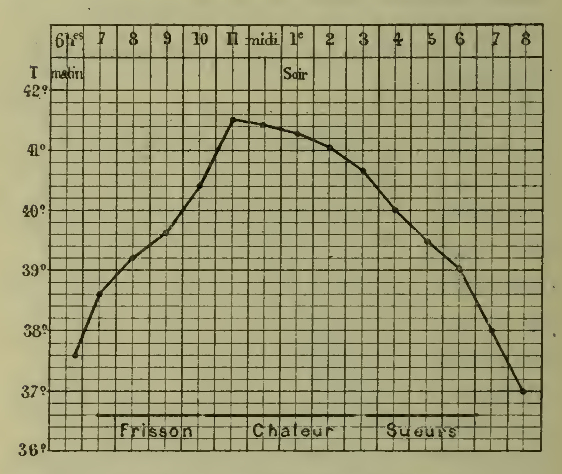


Fig. 8 — Accès moyen durée 12 heures.

du précédent, la température ne revient pas à la normale dans l'intervalle des accès (*fig.* 9 et 10).

Il est fréquent d'observer de l'*herpès* à la suite des accès de fièvre intermittente ; l'herpès siège aux lèvres, aux joues, aux ailes du nez, aux oreilles, quelquefois sur les muqueuses.

Après l'herpès l'éruption la plus commune est *l'urticaire.*

L'urticaire se présente sous sa forme ordinaire ; les poussées d'urticaire sont plus ou moins générales. Les palustres chez lesquels on voit survenir de l'urticaire au moment des accès sont souvent des malades qui antérieurement au paludisme avaient eu des éruptions semblables.

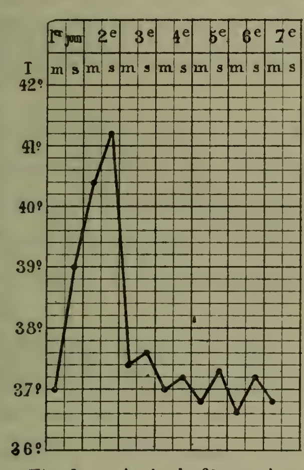


Fig. 9. — Accès de fièvre palustre ayant durée 36 heures.

Chez les enfants atteints de fièvre palustre on observe quelquefois un *érythème noueux* d'une forme spéciale sur lequel Obedénare, Boïcesco et Moncorvo ont appelé l'attention. Cet érythème apparaît d'ordinaire à la suite de plusieurs accès de fièvre, ses sièges d'élection sont : la région antérieure des jambes, les mains, les avant-bras ; il se forme des no-

dosités dures, saillantes, douloureuses spontanément et à la pression, qui peuvent acquérir les dimensions d'une pièce de 5 fr. Ces nodosités sont d'un rouge vif, surtout pendant l'accès et on pourrait croire à la formation de petits abcès; la terminaison a toujours lieu par résolution. L'éruption se fait par poussées successives. Je n'ai jamais observé l'érythème noueux palustre chez l'adulte; c'est chez les enfants âgés de 3 à 8 ans qu'on rencontre le plus souvent cette complication.

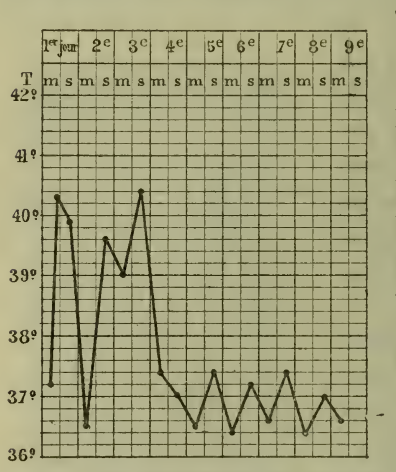


Fig. 10. — Fièvre intermittente quotidienne avec accès subintrants coupée par la quinine.

La rate est toujours augmentée de volume; l'hypersplénie, peu marquée dans les fièvres de première invasion, devient de plus en plus manifeste à mesure que les rechutes se multiplient ; la rate est souvent le siège de

douleurs plus ou moins vives (point splénique).

L'examen du sang fait au début des accès révèle toujours l'existence des hématozoaires.

Les urines présentent les caractères des urines fébriles. L'urée augmente dès le début des accès et l'élimination de l'urée arrive à son maximum en même temps que la température à son acmé, la matière colorante augmente aussi de quantité ; quelquefois il se produit une albuminurie passagère.

Les recherches de Brousse, de Roque et de Lemoine tendent à montrer que la toxicité des urines augmente après les accès de fièvre palustre. Les faits cités par ces observateurs sont trop peu nombreux pour qu'on puisse en tirer une conclusion générale.

Dans les urines de tous les fébricitants on trouve une augmentation de la toxicité normale et des propriétés toxiques nouvelles, notamment la propriété convulsivante. (Ch. Bouchard). Il ne me paraît pas démontré que cette toxicité soit plus forte dans les fièvres palustres que dans les autres fièvres. De nouvelles recherches sont nécessaires pour résoudre cette question.

Les accès de fièvre intermittente s'accompagnent assez souvent de *vomissements* alimentaires ou bilieux, d'*épistaxis*, de *congestions viscé-*

rales qui se produisent tantôt sur les poumons, tantôt sur les reins, tantôt sur l'intestin ; cette dernière localisation s'observe surtout chez les sujets qui ont eu antérieurement de la dysenterie.

La fièvre intermittente cède facilement à l'administration de quelques doses de quinine, mais une première atteinte est presque constamment suivie d'une deuxième, puis d'une troisième, en d'autres termes la rechute est la règle.

B. **Types irréguliers; fièvres larvées.** — En dehors des types réguliers, on peut observer des fièvres intermittentes *irrégulières*, c'est-à-dire dont les accès se produisent à intervalles variables et des fièvres *larvées*, c'est-à-dire des fièvres dans lesquelles les accès fébriles sont remplacés par l'apparition de différents symptômes anormaux sous lesquels se cache le paludisme.

La névralgie intermittente est la forme la plus commune de ces fièvres larvées. Les névralgies de la 5me paire, surtout celles des branches sus et sous-orbitaires sont les plus fréquentes, viennent ensuite celles du nerf occipital, des nerfs intercostaux et du sciatique.

La névralgie sus-orbitaire s'accompagne d'une injection plus ou moins forte de la conjonctive, de photophobie, de larmoiement et

c'est probablement à cette névralgie qu'il faut attribuer les cas d'ophthalmie intermittente signalés par quelques auteurs.

Les personnes chez lesquelles le paludisme se manifeste par une névralgie intermittente sont souvent des personnes prédisposées par leurs antécédents aux douleurs névralgiques ; le paludisme ne fait que réveiller ces douleurs en leur imprimant un caractère intermittent plus ou moins net.

Il ne suffit pas qu'une névralgie ait le caractère intermittent, ni même qu'elle disparaisse après l'administration des sels de quinine pour qu'on soit autorisé à dire qu'il s'agit d'une fièvre larvée.

Des névralgies et même des névrites traumatiques peuvent donner lieu, en dehors de toute influence palustre à des douleurs intermittentes qui cèdent à l'emploi de la quinine.

On a décrit également des fièvres larvées caractérisées par des hémorrhagies intermittentes.

Nous avons aujourd'hui dans l'examen du sang un moyen de diagnostic qui permettra de trancher la question de nature des fièvres larvées beaucoup mieux qu'on ne pouvait le faire autrefois.

2. Fièvre continue palustre. — La fièvre continue palustre, presque inconnue dans les climats tempérés, devient de plus en plus commune à mesure qu'on descend vers l'équateur. La chaleur extérieure joue évidemment un rôle important dans cette transformation des manifestations cliniques du paludisme, probablement en favorisant le développement dans le milieu extérieur et en augmentant l'activité des parasites.

Les continues palustres s'observent presque toujours comme fièvres de première invasion, chez des individus nouvellement arrivés dans les contrées palustres ; elles s'observent plus rarement chez les malades qui ont eu déjà une ou plusieurs atteintes de fièvre. On comprend aisément que des individus vigoureux, sanguins, réagissent plus fortement sous l'excitation de l'agent fébrigène que des individus affaiblis, anémiés et déjà habitués à cette excitation.

Les fièvres intermittentes quotidiennes avec accès prolongés et subintrants forment une transition naturelle entre les fièvres intermittentes et les fièvres continues qui ont été dites aussi *rémittentes*. Les rémissions ne sont pas plus marquées dans les continues palustres que

dans la fièvre typhoïde qui est le type des fièvres continues ; l'expression de fièvre rémittente n'a donc pas sa raison d'être.

La continue palustre débute d'ordinaire assez brusquement, mais sans frisson ; la température axillaire monte rapidement à 40° ou même au-dessus, la peau est sèche ; les malades accusent une soif ardente, une céphalalgie très intense et souvent des douleurs lombaires. Les épistaxis sont fréquentes et parfois très abondantes.

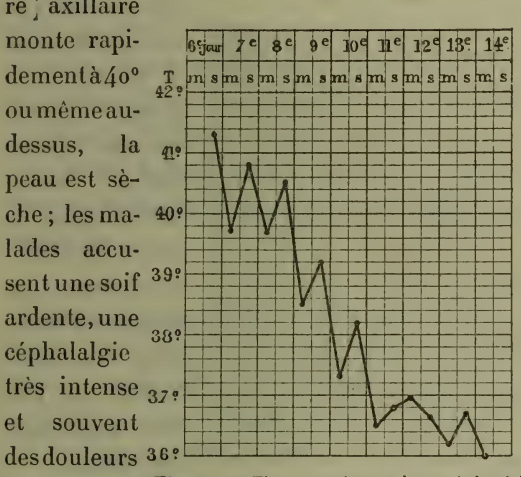


Fig. 11. — Fièvre continue palustre (Algérie). Le tracé commence au 6e jour de la maladie. La fièvre cède à la quinine.

L'état des malades a d'ordinaire la plus grande analogie avec celui des typhoïdiques. La fièvre persiste avec des rémissions plus ou moins marquées ; la langue est rouge et sèche à la pointe ; la céphalalgie, la prostration, l'insomnie

sont pour le moins aussi marquées que dans la fièvre typhoïde, parfois on observe du délire, surtout pendant la nuit.

La continue palustre s'accompagne assez souvent de vomissements et d'ictère, plus rarement de diarrhée ; on ne trouve pas de douleur à la pression localisée dans la fosse iliaque droite, comme dans la fièvre typhoïde, on n'observe pas non plus d'éruption de taches rosées. La rate est augmentée de volume.

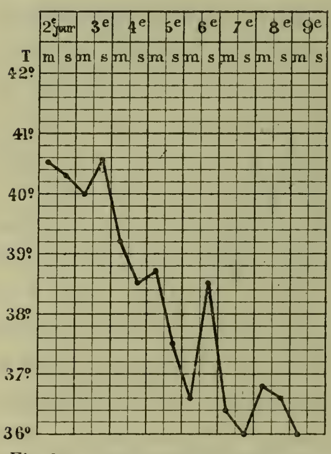


Fig. 12 — Fièvre continue palustre avec état typhoïde (Algérie). Le tracé commence au 2e jour de la maladie qui cède à la quinine.

La durée de la continue palustre est très variable suivant que la maladie est abandonnée à elle-même ou traitée énergiquement par les sels de quinine. Abandonnée à elle-même, la fièvre peut persister en s'aggravant jusqu'à déterminer la mort ou bien la défervescence se

produit, d'ordinaire vers le huitième jour, et la fièvre se transforme en fièvre intermittente. Il est rare que la continue palustre se prolonge au-delà de trois jours après qu'on a institué le traitement par les sels de quinine.

La défervescence est en général beaucoup plus rapide que dans la fièvre typhoïde (*fig.* 11 et 12).

La convalescence est facile, les malades, quoique très anémiés, demandent à manger et se lèvent dès que la fièvre est tombée, mais si on n'insiste pas sur la médication quinique on observe souvent des rechutes sous la forme d'accès intermittents.

3. Cachexie palustre. — Elle succède d'ordinaire à une série de rechutes de fièvre intermittente, mais parfois elle survient rapidement à la suite de quelques accès graves (cachexie aiguë) ; elle peut aussi se produire lentement, sans être accompagnée de fièvre (cachexie d'emblée).

Les principaux signes de la cachexie palustre sont l'*anémie* et l'*hypersplénie.*

La peau est pâle, elle a, surtout à la face, une teinte terreuse ou une teinte cireuse, les muqueuses sont décolorées, les sclérotiques sont d'un blanc bleuâtre. Il existe souvent de l'œdème périmalléolaire et de la bouffissure de la face ;

dans les cas graves, de l'anasarque, le plus souvent sans albuminurie.

Les épistaxis qui sont communes et parfois difficiles à arrêter, contribuent à augmenter l'anémie.

L'examen histologique du sang révèle toujours une diminution considérable du chiffre des hématies qui de 4500000 par millimètre cube, chiffre normal, tombe à 2000000, 1000000, voire même à 500000. En général le chiffre des leucocytes n'augmente pas sensiblement.

Les malades amaigris ou bouffis, vieillis avant l'âge, accusent des vertiges, des palpitations de cœur et surtout une faiblesse très grande, une lassitude physique et intellectuelle extrêmement prononcée dans certains cas ; ils sont apathiques, indifférents à tout ce qui les entoure. Parfois on observe du tremblement des extrémités supérieures et la démarche devient incertaine, titubante. (Catteloup).

L'hypersplénie est toujours très marquée ; la rate dure, fibreuse, déborde des fausses côtes; son extrémité inférieure arrive souvent jusqu'à l'ombilic. Chez quelques sujets profondément cachectiques et soumis depuis de longues années à l'influence du paludisme la rate descend jusque dans la fosse iliaque gauche. Ces rates

énormes s'observent chez des sujets qui n'ont jamais pris de quinine (chez des indigènes, par exemple, en Algérie), ce qui n'empêche pas le public d'accuser le sulfate de quinine d'être la cause des engorgements de la rate.

La tumeur splénique est en général indolore sauf au moment des paroxysmes fébriles ; quelques malades accusent des douleurs plus ou moins vives qui s'expliquent par la périsplénite et par des adhérences de la rate aux organes voisins, notamment au diaphragme. Le foie est souvent augmenté de volume, mais toujours à un degré beaucoup moins marqué que la rate.

La température des cachectiques palustres est souvent au-dessous de la normale, en dehors des accès de fièvre qui sont irréguliers ou qui prennent un type à longues intermittences.

Du côté des voies digestives le symptôme dominant est l'anorexie qui se complique parfois de dyspepsie, de vomissements ou de diarrhée.

Les complications les plus fréquentes sont les accidents dits pernicieux, la pneumonie, la néphrite, la dysenterie.

La cachexie palustre se termine d'ordinaire par la guérison, lorsque les lésions viscérales ne sont pas trop avancées et que les malades, soumis à un traitement rationnel, peuvent quitter

les foyers du paludisme pour des climats salubres ; quand ces conditions ne sont pas réalisées la cachexie s'aggrave et finit par entraîner la mort.

La population entière des pays palustres subit une véritable déchéance physique et morale qui a été très bien décrite par Monfalcon. On constate une diminution de la taille moyenne et de la vie moyenne.

4. Accidents et complications. — Les fièvres palustres se compliquent souvent, surtout dans les pays chauds, d'accidents qui peuvent entraîner rapidement la mort et qui ont reçu le nom d'accès pernicieux.

A. **Accès pernicieux.** – Les manifestations les plus communes de ces accidents sont : l'état typhoïde, le délire, le coma, l'algidité, la fièvre bilieuse ; les accès pernicieux diaphorétique, cholérique, gastralgique, dyspnéique, convulsif sont des formes plus rares.

Les fièvres continues palustres se compliquent souvent d'un état typhoïde très marqué, si bien que le diagnostic différentiel avec la fièvre typhoïde présente de grandes difficultés lorsqu'on n'a pas recours à l'examen du sang.

1° *Accès délirants et comateux.* — Le délire

peut survenir indépendamment de l'état typhoïde (accès pernicieux délirant) ; il se montre toujours dans le cours d'un accès fébrile ; le malade se fait remarquer par son agitation et par sa loquacité, il prononce des paroles sans suite ; en général le délire est bruyant ; le malade s'échappe souvent de son lit, de sa chambre, s'il n'est pas surveillé de très près.

Les accès pernicieux délirants et les fièvres avec état typhoïde se terminent souvent par le coma et la mort ; dans d'autres cas le coma survient rapidement, sans délire, ni aucun symptôme bruyant capable d'attirer l'attention ; un malade qui s'est couché bien portant est trouvé le matin dans le coma. La peau est chaude, le malade ne répond pas aux questions qu'on lui fait, les membres sont dans la résolution, la peau est insensible. Les évacuations (urines et matières fécales) sont parfois involontaires. Ces accidents se dissipent souvent avec une rapidité merveilleuse lorsque le malade est soumis rapidement à une médication quinique énergique.

2° *Accès soporeux.* — L'accès dit soporeux est une forme atténuée de l'accès comateux ; le malade paraît être sous l'influence de l'opium, quand on l'interpelle à haute voix il regarde d'un air étonné la personne qui lui parle ; il

comprend les questions qu'on lui fait, mais il y répond à peine et en manifestant de l'impatience contre ceux qui le dérangent. La fièvre est en général forte comme dans l'accès comateux.

3° *Accès algide.* — L'accès algide est un des plus insidieux et des plus graves parmi les accès pernicieux. Le malade atteint d'accès algide ne souffre pas et ne se plaint pas ; aussi à un examen superficiel la gravité de son état peut-elle facilement être méconnue. C'est souvent en prenant le pouls qu'on reconnaît les signes de l'accès algide ; la peau des extrémités est froide et recouverte d'une sueur visqueuse, la langue est froide, plate, humide. Le thermomètre placé dans l'aisselle indique une température fébrile peu élevée ou même normale.

Le malade a toute sa connaissance, il accuse seulement, quand on l'interroge, une grande lassitude ; les traits sont tirés, les lèvres décolorées ou cyanosées, le front se couvre de sueur.

Le pouls est fréquent, filiforme, en dernier lieu insensible à la radiale. L'algidité n'est pas comme le croyait Torti une exagération du stade de frisson, c'est pendant le stade de chaleur des accès fébriles que l'algidité se produit d'ordinaire.

4° *Fièvre bilieuse grave, hématurique.* — La fièvre bilieuse grave, hématurique, s'observe

surtout à Madagascar et au Sénégal ; les malades ont des nausées, puis des vomissements bilieux incoercibles ; bientôt la peau et les sclérotiques prennent une teinte ictérique de plus en plus foncée ; les urines renferment une grande quantité de matière colorante biliaire et souvent aussi du sang altéré ; il est impossible de retrouver des hématies dans l'urine ictérique, mais l'examen spectroscopique révèle la présence de l'hémoglobine.

La fièvre bilieuse palustre se termine par guérison ou bien les malades tombent dans l'état typhoïde adynamique et succombent dans le coma.

5° *Accès diaphorétique.* — L'accès pernicieux diaphorétique est caractérisé comme son nom l'indique par une exagération de la diaphorèse. L'accès de fièvre suit son cours régulier, le stade de sueurs succède au stade de chaleur, mais les sueurs se produisent avec une abondance insolite et le malade, au lieu d'éprouver le bien-être qui se produit d'ordinaire à la fin des accès, accuse du malaise et s'affaiblit rapidement ; les extrémités sont froides, le pouls est filiforme et si on n'intervient pas activement, la mort peut être la conséquence de ce collapsus.

6° *Accès cholériforme.* — L'accès pernicieux

cholériforme, rare en Algérie, est commun en Cochinchine ; il est caractérisé par une diarrhée séreuse et des vomissements incoercibles, les malades éprouvent des crampes très douloureuses. Les selles ne prennent pas le caractère riziforme des selles du choléra vrai. La mort survient dans l'algidité quand on n'intervient pas activement.

7° *Accès gastralgique.* — L'accès pernicieux gastralgique est caractérisé par une douleur très vive à l'épigastre que le malade compare à une sensation de brûlure, de déchirement ou de torsion ; la face exprime l'anxiété, le malade replié sur lui-même se répand en plaintes et en gémissements, il est souvent pris de vomissements. La mort peut survenir dans l'algidité.

8° *Accès dyspnéique ; convulsif.* — L'accès dyspnéique caractérisé par une dyspnée très forte sans lésions pulmonaires ou cardiaques apparentes et l'accès convulsif caractérisé par des convulsions épileptiformes sont extrêmement rares ; il n'en existe dans la science qu'un très petit nombre d'exemples.

B. **Périsplénite. Rupture et abcès de la rate.** — Les lésions de la rate qui sont constantes, donnent lieu fréquemment à des complications.

La *périsplénite* occasionne souvent des dou-

leurs vives et persistantes ; l'hypersplénie lorsqu'elle est très marquée est elle-même une complication sérieuse ; la tumeur splénique comprime les organes voisins ou bien elle exerce des tiraillements sur le diaphragme auquel elle adhère, de là des troubles fonctionnels et des phénomènes douloureux.

La *rupture de la rate* a été observée quelquefois (E. Collin, Quod) ; presque toujours cet accident se produit chez d'anciens fébricitants porteurs de rates énormes ; la rupture de la rate peut entraîner une hémorrhagie intra-péritonéale mortelle, ou bien une péritonite.

Les abcès de la rate sont rares chez les malades atteints de paludisme.

C. **Complications du côté du foie et des reins.** — Les abcès du foie ne se développent que dans les cas où le paludisme se complique de dysenterie. La congestion du foie peut aboutir chez les cachectiques palustres à la cirrhose atrophique mais le paludisme se complique souvent alors d'alcoolisme.

La néphrite n'est pas rare chez les cachectiques palustres.

D. **Complications pulmonaires.** — La *pneumonie* est une complication assez fréquente du paludisme aigu et du paludisme chronique ;

quelques auteurs ont admis l'existence d'une pneumonie intermittente palustre et d'une fièvre pernicieuse pneumonique. Chez certains malades atteints de fièvre intermittente on observe, pendant les accès, de la congestion pulmonaire, ce qui a pu faire croire à une pneumonie intermittente.

La pneumonie aiguë qui se développe chez les cachectiques palustres se rapproche par ses caractères cliniques et par ses lésions de la pneumonie des vieillards (Catteloup).

On observe quelquefois chez les cachectiques palustres la pneumonie chronique vraie (cirrhose pulmonaire).

E. **Complications cardiaques.** — Duroziez et Lancereaux ont réuni quelques exemples d'affections cardiaques chez des palustres; le paludisme est une maladie si commune dans certaines contrées qu'il faut s'attendre à l'observer comme complication de toutes les autres maladies ; il ne suffit pas de constater qu'un malade a eu les fièvres pour qu'on soit autorisé à dire qu'une affection du cœur dont il présente les symptômes est d'origine palustre. Le fait est que dans les foyers les plus graves du paludisme on a très rarement l'occasion de voir la fièvre palustre se compliquer d'endocardite.

F. Complications nerveuses. — Du côté du système nerveux les complications les plus fréquentes sont les *névralgies*. La névralgie se présente quelquefois sous forme intermittente, comme seule manifestation du paludisme; c'est la forme la mieux connue et la moins rare des fièvres dites larvées.

Des paralysies transitoires ou persistantes et l'aphasie ont été observées quelquefois comme complications du paludisme.

La sclérose en plaques ou du moins des troubles nerveux rappelant la sclérose en plaques ont été signalés chez des palustres par Canellis et par A. Torti et A. Angelini.

G. Complications d'origine vasculaire. — La maladie de Raynaud (asphyxie locale et gangrène symétrique des extrémités) a été signalée par plusieurs observateurs chez des sujets atteints de paludisme; tantôt l'asphyxie locale se montre seulement au moment des accès de fièvre et disparaît avec eux, tantôt elle persiste après guérison des accès et elle prend une forme plus grave qui peut aboutir à la gangrène symétrique.

Il existe dans la science un certain nombre d'exemples de gangrènes survenues chez des malades atteints de paludisme, le plus souvent

il s'agit de gangrènes secondaires qui s'expliquent par l'état cachectique des malades, mais quelquefois la gangrène paraît se développer sous l'influence directe du paludisme et elle peut s'expliquer par les oblitérations vasculaires que produisent les hématozoaires ou leurs débris.

II. **Parotidites. Orchites.** — La *parotidite* suppurée a été observée quelquefois à la suite d'accès graves de fièvre palustre.

Dans ces dernières années plusieurs observateurs ont décrit des *orchites palustres*. La relation de cause à effet entre le paludisme et l'orchite, n'a pas été suffisamment établie dans la plupart des observations qui ont été publiées. C'est seulement après avoir éliminé toutes les causes pouvant donner lieu à l'orchite (blennorrhagie, traumatisme, masturbation, oreillons), qu'on est autorisé à invoquer le paludisme et pour affirmer le diagnostic il faudrait constater l'existence dans le sang des parasites du paludisme au moment de l'apparition de l'orchite. Les oreillons se traduisent souvent par une orchite simple ou double, sans tuméfaction des régions parotidiennes et en pays palustre on est très exposé à confondre ces orchites ourliennes d'emblée, qui s'accompagnent d'une fièvre très

vive, avec des fièvres palustres compliquées d'orchites. La fièvre cède vite dans l'orchite ourlienne et la résolution de l'orchite est rapide, même en l'absence de tout traitement, il en résulte que si l'on prescrit le sulfate de quinine on peut croire qu'il a fait merveille.

I. **Maladies intercurrentes**. — La *fièvre typhoïde* et la *dysenterie* viennent assez souvent compliquer le paludisme, mais le paludisme par lui-même ne donne jamais naissance ni à une véritable fièvre typhoïde, avec lésions des plaques de Peyer, ni à la dysenterie.

L'antagonisme que Boudin avait cru reconnaître entre le paludisme et la *fièvre typhoïde* n'existe pas ; ce qui a pu donner naissance à l'opinion défendue par Boudin c'est que les milieux favorables au développement du paludisme ne sont pas les mêmes que ceux qui favorisent l'éclosion de la fièvre typhoïde ; cette dernière maladie s'observe plus particulièrement dans les grandes agglomérations, tandis que le paludisme sévit dans les campagnes et respecte les quartiers les plus encombrés des grandes villes.

Aujourd'hui il est parfaitement établi que la fièvre typhoïde se développe dans les régions palustres, en Algérie par exemple, où sa fréquence est très grande.

La fièvre typhoïde pouvant se produire chez des individus qui sont sous l'influence du paludisme, il n'est pas étonnant qu'on rencontre quelquefois, à l'autopsie, les lésions de la fièvre typhoïde à côté de celles du paludisme, mais j'ai pu m'assurer que, pendant l'évolution de la fièvre typhoïde, les hématozoaires disparaissent au moins du sang périphérique ; si chez les convalescents de fièvre typhoïde la fièvre palustre reparaît on observe de nouveau les hématozoaires dans le sang.

La *dysenterie* est en général très commune dans les pays où règne le paludisme et les deux maladies se compliquent fréquemment, mais souvent aussi les deux maladies évoluent séparément et les cliniciens les plus compétents en matière de pathologie exotique admettent que le paludisme et la dysenterie constituent deux entités morbides bien distinctes ; l'anatomie pathologique suffirait à les séparer et aussi ce fait bien connu que le spécifique du paludisme, le quinquina, est sans action sur la dysenterie.

L'examen du sang des dysenteriques non palustres ne révèle jamais l'existence des hématozoaires du paludisme, ce qui fournit un nouvel et décisif argument pour démontrer que la cause

de la dysenterie n'a rien à voir avec celle du paludisme.

Lorsque le paludisme et la dysenterie coexistent chez un même individu, ces deux maladies réagissent l'une sur l'autre et s'aggravent réciproquement. Un convalescent de dysenterie a-t'il une rechute de fièvre intermittente, on voit souvent la dysenterie repasser à l'état aigu ; pendant les paroxysmes fébriles la dysenterie s'aggrave, les selles deviennent plus fréquentes, les coliques sont plus vives, la prostration augmente, ce qui explique comment on a été amené à décrire parfois une fièvre intermittente dysentérique et une fièvre pernicieuse dysentérique.

CHAPITRE IV

—

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Naguère encore on admettait que le paludisme pouvait entraîner la mort sans donner lieu à aucune altération anatomique apparente. Cette opinion n'est plus soutenable aujourd'hui ; alors même que la mort arrive rapidement, à la suite d'accès pernicieux, on trouve toujours chez les sujets qui succombent au paludisme des altérations anatomiques qui sont caractérisées surtout par la présence d'éléments pigmentés dans le sang, en d'autres termes par la *mélanémie*.

1. Altérations anatomiques dans le paludisme aigu. — *Rate.* Ramollie et souvent diffluente, elle a une teinte brunâtre très caractéristique. L'augmentation de volume de la rate n'est pas toujours considérable, mais on peut dire qu'elle est constante. J'ai trouvé en Algérie, comme poids moyen de la rate chez les sujets morts d'accidents pernicieux, 685 grammes.

La rate très ramollie devient globuleuse, la capsule amincie et distendue se rompt facilement sous les doigts et souvent, surtout si l'on ne prend pas de grandes précautions, on n'arrive à retirer la rate que par morceaux.

La bouillie splénique a une couleur brunâtre que Maillot compare à celle du chocolat à l'eau ; dans aucune autre maladie on n'observe cette coloration qui est produite par l'accumulation des éléments pigmentés, ainsi qu'il est facile de s'en assurer par l'examen histologique de la pulpe splénique. Lorsque l'autopsie est faite quelques heures seulement après la mort, on reconnaît au milieu des éléments dissociés de la rate et des leucocytes mélanifères, les éléments parasitaires caractéristiques, mais ces éléments se déforment assez rapidement sur le cadavre.

Foie. Il est souvent un peu augmenté de volume et de poids, mais l'altération la plus re-

marquable consiste dans le changement de coloration de ce viscère qui présente, sur les coupes comme à la superficie, une teinte brunâtre très caractéristique, si bien qu'avec un peu d'habitude on reconnaît immédiatement, à la simple inspection, le foie d'un sujet mort de fièvre pernicieuse, du foie d'un sujet mort d'une maladie étrangère au paludisme.

Cette coloration brunâtre du foie est due, comme celle de la rate, à l'accumulation d'éléments parasitaires pigmentés dans les petits vaisseaux, ainsi qu'il est facile de le constater sur des coupes histologiques du foie.

Reins. Ils ont généralement leur aspect normal; sur les coupes histologiques on constate la présence d'éléments pigmentés dans les petits vaisseaux; c'est au niveau des glomérules de Malpighi que ces éléments se trouvent en plus grand nombre.

Chez les sujets morts de fièvre bilieuse hémorrhagique, les reins sont augmentés de volume et de poids, on observe sous la capsule des ecchymoses et sur les coupes, des hémorrhagies interstitielles dans la substance corticale (Pellarin, Barthélemy-Benoit).

Tube digestif. Il ne présente en général aucune altération, les plaques de Peyer sont intactes, à moins que le paludisme se soit compli-

qué de fièvre typhoïde, de même qu'il peut se compliquer de dysenterie ; on observe, dans ce dernier cas, les lésions caractéristiques de la dysenterie dans le gros intestin.

Poumons, plèvres. Ils sont sains d'ordinaire. On observe quelquefois les lésions de la congestion pulmonaire ou de l'hépatisation (pneumonie lobaire ou lobulaire).

Cœur. Le myocarde est normal ou bien il est flasque avec la teinte feuille morte ; Vallin a constaté dans plusienrs cas des altérations des fibres du cœur chez des sujets morts de fièvre pernicieuse. Lorsque l'endocarde est altéré, il s'agit presque toujours d'altérations anciennes relevant d'autres causes que du paludisme.

Centres nerveux. Chez les sujets morts de fièvre pernicieuse avec accidents cérébraux (accès délirants, comateux), on observe d'ordinaire une injection assez vive des méninges à la convexité du cerveau. Lorsqu'on a dépouillé le cerveau des méninges, la substance des circonvolutions apparaît souvent avec une teinte d'un gris beaucoup plus foncé qu'à l'état sain. Cette coloration anormale du cerveau dépend, comme celle de la rate et du foie, de la présence d'éléments pigmentés en grand nombre dans les petits vaisseaux du cerveau ; si elle est plus marquée dans la sub-

stance grise que dans la substance blanche, c'est que les capillaires sont bien plus nombreux dans la première que dans la seconde. Sur les coupes histologiques du cerveau des sujets qui ont succombé à des accès pernicieux délirants ou comateux, on constate souvent que tous les capillaires cérébraux sont obstrués par des éléments pigmentés qui siègent toujours dans l'intérieur des vaisseaux et qui forment le long de ceux-ci un piqueté noir assez régulier.

Dans les masses grises centrales du cerveau, dans le bulbe et dans la moelle épinière, on retrouve les mêmes altérations.

Système osseux. La moelle des os a une teinte brune très caractéristique ; des coupes histologiques faites sur des fragments d'os décalcifiés, montrent que la moelle des os renferme un grand nombre d'éléments pigmentés analogues à ceux qui se trouvent dans la rate et le foie.

En résumé les altérations anatomiques du paludisme aigu se rapportent presque toutes à la *mélanémie*, ces altérations sont seulement plus apparentes dans certains organes auxquels elles donnent une teinte brunâtre caractéristique : rate, foie, moelle des os et souvent substance grise des circonvolutions.

La mélanémie s'explique elle-même par la présence des éléments parasitaires pigmentés dans le sang et par la présence des débris de ces parasites, débris qui s'accumulent principalement dans la rate, d'où l'altération prédominante de ce viscère. Lorsqu'on procède rapidement à l'autopsie des sujets morts de paludisme aigu, il est facile de retrouver dans le sang les hématozoaires avec leurs formes caractéristiques.

2. Altérations anatomiques dans le paludisme chronique. — Les altérations que l'on rencontre chez les individus qui meurent de cachexie palustre sont plus apparentes, plus grossières, que les altérations du paludisme aigu ; elles sont aussi plus variées et on a souvent de la peine à distinguer les lésions qui relèvent directement du paludisme, des lésions secondaires ou qui relèvent d'autres causes, de l'alcoolisme, par exemple.

La masse du sang est notablement diminuée, tous les tissus sont anémiés. L'examen histologique du sang ne révèle pas toujours, comme dans le paludisme aigu, la présence d'éléments pigmentés en grand nombre, il peut se faire que ces éléments soient très peu nombreux ou même qu'ils aient disparu complètement, la mort arri-

vant à la suite d'une cirrhose du foie ou d'une néphrite qui a continué à évoluer alors que le paludisme était guéri.

Rate. La lésion caractéristique et constante du paludisme chronique est l'hypersplénie. La rate est toujours considérablement augmentée de volume et de poids ; il n'est pas rare que le poids de la rate atteigne ou dépasse un kilogramme. Au lieu d'être ramollie comme dans le paludisme aigu, la rate a une consistance plus grande qu'à l'état normal.

A la surface de la rate, on constate des plaques blanches de périsplénite. La capsule très fortement épaissie sur certains points a conservé sur d'autres son épaisseur normale, ce qui explique que des ruptures puissent se produire. Ces ruptures sont favorisées par l'existence fréquente d'adhérences de la rate au diaphragme, ce qui donne lieu à des tiraillements ; sur des coupes histologiques de la rate on constate, outre l'épaississement de l'enveloppe péritonéale et de la capsule de la rate, un épaississement marqué de tout le squelette fibreux de la rate.

Les veines spléniques sont dilatées, gorgées de sang et au milieu des hématies on distingue d'ordinaire des éléments pigmentés en plus ou moins grand nombre. On trouve aussi du pig-

ment en dehors des vaisseaux et jusque dans les cellules plates du tissu conjonctif.

La pulpe splénique comprimée entre les tractus fibreux et les vaisseaux dilatés n'occupe en réalité, malgré l'augmentation considérable du volume de la rate, qu'une petite place.

Foie. Les altérations sont celles de la congestion inflammatoire ou de la cirrhose.

Dans le premier cas le foie est augmenté de volume et de poids, sa forme est conservée, sa surface est lisse, sa consistance est augmentée ; le parenchyme hépatique est d'un rouge sombre.

Sur les coupes histologiques on constate que les capillaires sanguins distendus par le sang compriment les travées des cellules hépatiques. Les espaces triangulaires élargis montrent des amas de cellules embryonnaires.

La cirrhose atrophique du foie s'observe dans la cachexie palustre, même chez des sujets qui n'abusent pas des boissons alcooliques.

Les lésions de la cirrhose atrophique palustre ne diffèrent de celles de la cirrhose atrophique vulgaire que par l'existence d'éléments pigmentés dans le sang ; encore arrive-t-il souvent que le paludisme guérit tandis que la cirrhose du foie continue son évolution, auquel cas on ne trouve plus aucun élément pigmenté dans le sang ; la

même remarque est applicable à la néphrite palustre et à la pneumonie chronique.

Reins. Les reins sont souvent altérés. Comme pour le foie on observe ou bien les lésions de la congestion inflammatoire, ou bien celles de l'inflammation chronique. Il s'agit le plus souvent de néphrites chroniques mixtes (portant à la fois sur l'épithélium rénal et sur le tissu conjonctif).

Poumons. La pneumonie aiguë des cachectiques est caractérisée par des lésions qui rappellent la splénisation pulmonaire plutôt que l'hépatisation franche ; on trouve souvent au milieu du parenchyme induré, des noyaux noirâtres, hémorrhagiques. Les exsudats fibrineux sont beaucoup moins abondants que dans la pneumonie aiguë franche, de là l'aspect du poumon.

La pneumonie chronique vraie (cirrhose pulmonaire), sans mélange de tuberculose, n'est pas très rare chez les cachectiques palustres (Heschl, Lancereaux, Laveran). La trame conjonctive du poumon s'épaissit et donne naissance à de gros tractus fibreux ; l'épithélium des alvéoles pulmonaires se transforme parfois au niveau des parties atteintes par la cirrhose, en un épithélium à cellules cylindriques.

Cœur. On n'observe comme dans le paludisme

aigu que des altérations accidentelles qui presque toujours relèvent d'autres causes que du paludisme.

Voies digestives. Le tube digestif ne subit aucune altération du fait du paludisme, mais la dysenterie étant, en général, très commune dans les pays palustres, on comprend qu'il ne soit pas rare de trouver à l'autopsie des cachectiques palustres des altérations du gros intestin caractéristiques d'une dysenterie antérieure ou concomitante : pigmentation ou ulcération des follicules clos du gros intestin, cicatrices fibreuses etc.....

Il n'existe en général aucune altération du système nerveux, ni de l'appareil locomoteur.

3. Pathogénie des accidents palustres. — Ces accidents me semblent pouvoir être attribués pour une grande part : 1° à l'altération du sang produite par les hématozoaires ; 2° aux troubles circulatoires et à l'irritation que la présence de ces parasites détermine dans les tissus et notamment dans les centres nerveux.

Les hématozoaires vivent aux dépens des éléments normaux du sang ; les hématies envahies pâlissent de plus en plus à mesure que les parasites se développent, et leurs contours eux-mê-

mes finissent par disparaître. On peut dire qu'aucune anémie, celle qui est la suite d'hémorrhagies exceptée, ne s'explique mieux que l'anémie palustre.

Le pigment si abondant dans les petits vaisseaux de tous les organes, chez les sujets morts d'accès pernicieux, montre aussi que les hématozoaires sont de redoutables destructeurs des hématies.

L'anémie est d'ailleurs le symptôme le plus constant du paludisme ; tous les auteurs qui ont décrit les accidents palustres ont insisté sur la rapidité avec laquelle l'anémie se produit ; il suffit de quelques accès graves pour rendre un malade méconnaissable, tant l'anémie est devenue profonde.

Certains malades s'anémient et tombent dans la cachexie sans avoir eu de fièvre, l'anémie constitue chez eux le symptôme principal et pour ainsi dire unique de l'infection.

Frerichs, qui avait été frappé de l'abondance du pigment dans les capillaires du cerveau des sujets morts de fièvre pernicieuse, a émis le premier l'idée que la thrombose produite par l'accumulation du pigment jouait un rôle dans certains accidents du paludisme.

Cette opinion a été l'objet de vives critiques ;

il était en effet difficile de comprendre comment ces thromboses formées de pigment pouvaient se dissiper rapidement et donner lieu parfois à des accidents intermittents ; on objectait aussi l'action des sels de quinine qui s'accordait mal avec la théorie de la thrombose pigmentaire.

Le fait que le thrombus est formé, non de poussières inertes, mais d'éléments parasitaires, permet de comprendre que l'obstruction des vaisseaux puisse se dissiper assez rapidement dans certains cas.

Les paralysies et l'aphasie transitoires qui se produisent quelquefois pendant les paroxysmes de la fièvre s'expliquent bien par des obstructions temporaires limitées à certains départements vasculaires du cerveau.

On conçoit facilement que la présence des hématozoaires provoque des congestions et à la longue des inflammations viscérales ; le siège d'élection de ces phlegmasies est naturellement dans les viscères qui servent plus spécialement d'habitat aux parasites.

C'est ainsi que la rate présente constamment, chez les anciens palustres, des altérations inflammatoires : splénite, périsplénite ; l'hépatite vient ensuite par ordre de fréquence.

La présence des hématozoaires dans les vais-

seaux des centres cérébro-spinaux fournit une explication satisfaisante des symptômes nerveux : céphalalgie, rachialgie, délire, convulsions, coma, et aussi des accès de fièvre ; le frisson n'est manifestement qu'un symptôme nerveux, quant à l'élévation rapide de la température, elle peut aussi s'expliquer par une irritation de la moelle. L'intermittence souvent régulière des accès et les différents types de la fièvre intermittente restent difficiles à expliquer.

Quelques auteurs ont admis l'existence de parasites différents pour la tierce, pour la quarte et pour les fiévres irrégulières ; nous avons vu (Ch. II) que l'existence d'un seul parasite polymorphe était beaucoup plus probable, nous ne reviendrons pas sur cette question.

Les hématozoaires secrètent-ils, comme font d'autres microbes, une substance pyrétogène qui s'accumule dans le sang et provoque les paroxysmes fébriles ? Peut-être ; mais jusqu'ici ce n'est là qu'une hypothèse. Nous avons vu que les recherches des observateurs qui ont signalé une augmentation de la toxicité urinaire dans la fièvre palustre demandaient confirmation.

Le degré d'irritabilité du système nerveux qui varie avec les individus et avec la date de l'in-

fection paraît jouer un rôle important dans la détermination de la forme et du type de la fièvre. S'agit-il d'un individu vigoureux qui a la fièvre palustre pour la première fois, le système nerveux réagit fortement contre un agent morbigène auquel il n'est pas habitué, on observe une fièvre continue ou tout au moins une quotidienne. Le malade est-il anémié, affaibli déjà par plusieurs atteintes de fièvre, le système nerveux étant devenu moins impressionnable, c'est une fièvre à longue intermittence qui se produit.

Le système nerveux s'accoutume à la présence des hématozoaires et réagit de moins en moins ; chez les individus qui habitent depuis longtemps les pays palustres ou qui ont eu plusieurs atteintes de paludisme, les accès de fièvre sont en général rares et légers, tandis que chez les nouveaux venus les réactions fébriles se produisent avec une grande énergie.

CHAPITRE V

—

DIAGNOSTIC. PRONOSTIC MORTALITÉ

1. Diagnostic. — Le diagnostic du paludisme est souvent entouré de difficultés sérieuses, surtout dans les pays chauds où les manifestations cliniques de la maladie sont plus variées que dans nos climats. A côté des formes bien caractérisées, telles que les fièvres intermittentes, dont la nature ne fait doute pour personne, on en trouve d'autres qui n'occupent qu'une place discutée dans le cadre du paludisme.

Certains observateurs ont élargi au-delà de

toute mesure le domaine du paludisme et ont été conduits à ne plus voir dans les maladies des pays chauds que des formes variées de l'endémie palustre.

Le chapitre du diagnostic du paludisme comporte l'examen de problèmes nosologiques très importants relatifs aux rapports du paludisme avec les fièvres dites climatiques, avec l'insolation, avec la dysenterie et la fièvre typhoïde des pays chauds.

A. **Moyens de diagnostic.** — Si jusqu'à ce jour ces questions de diagnostic ont donné lieu à de nombreuses controverses, c'est qu'on manquait d'un criterium pour juger de la nature des accidents. Ce criterium nous le possédons aujourd'hui : il suffit de constater dans le sang d'un malade la présence de quelques hématozoaires, pour que le diagnostic de paludisme s'impose. La présence des échinocoques ou de leurs crochets dans un liquide n'est pas plus pathognomonique de l'existence de ces parasites que celle des hématozoaires décrits plus haut ne l'est de l'existence du paludisme.

On ne saurait trop recommander aux médecins qui sont appelés à exercer en pays palustre de se familiariser avec l'étude microscopique du sang, étude facile d'ailleurs et qui ne demande

que de la patience. Nous avons vu (chap. II) comment il fallait procéder à l'examen du sang.

Si cet examen révèle l'existence des hématozoaires, le diagnostic est fait ; si l'examen est, ou paraît être négatif, il faut se garder d'être aussi affirmatif. La recherche des hématozoaires est difficile lorsque ces parasites sont en petit nombre dans le sang périphérique et elle nécessite alors une grande habitude de la part de l'observateur.

Il ne faut donc pas négliger l'étude des autres données du problème.

La provenance des malades, leur profession, leurs antécédents morbides, l'époque de l'année dans laquelle on se trouve, fournissent au diagnostic des indications importantes.

En pays palustre on apprend vite à connaître les principaux foyers de l'endémie, ceux qui fournissent chaque année le plus grand nombre de fièvres graves. Le fait qu'un fébricitant provient d'une de ces localités mal famées fournit, surtout si on est pendant la période endémo-épidémique, de grandes présomptions en faveur du paludisme.

La connaissance de la profession, des occupations des malades a aussi une grande importance (V. chap. II. Conditions prédisposantes). Nous

avons vu que dans la plupart des pays palustres les fièvres ne règnent que pendant une partie de l'année ; en Algérie, par exemple, il est exceptionnel d'observer des fièvres de première invasion avant le mois de juin ou après le mois de novembre. Pendant l'hiver, on ne rencontre que des fièvres intermittentes de rechute.

La connaissance des antécédents morbides des malades est aussi d'un grand secours pour le diagnostic, si un malade a eu déjà une ou plusieurs atteintes de fièvre, il y a des présomptions pour que les accidents nouveaux qu'il présente relèvent également du paludisme.

Le facies des malades atteints de paludisme est quelquefois très caractéristique ; la pâleur cireuse de la face et la teinte terreuse de la peau permettent dans certains cas de faire, comme le dit Bailly, le diagnostic à distance, mais il serait imprudent d'accorder trop d'importance à ce signe. Chez les individus qui sont atteints depuis peu de temps, la face est souvent injectée, animée, vultueuse, ou bien la physionomie exprime la stupeur comme dans la fièvre typhoïde.

La marche de la fièvre est très caractéristique dans la fièvre intermittente, surtout si le début de chaque accès est marqué par un frisson. Les accès de fièvre qui se réduisent au stade de cha-

leur, ce qui arrive souvent dans les pays chauds, passent facilement inaperçus, aussi est-il indispensable toutes les fois que la chose est possible de faire des mensurations thermométriques à plusieurs reprises dans la journée pour contrôler les assertions des malades.

Le tracé thermométrique de la fièvre continue diffère souvent peu de celui d'une fièvre typhoïde ou d'une pneumonie, au moins pendant les premiers jours qui suivent l'entrée à l'hôpital, mais bientôt on observe des rémissions vespérales, de grandes irrégularités et si la médication quinique a été convenablement employée, une défervescence brusque et définitive.

L'augmentation de volume de la rate ou hypersplénie est un des signes les plus importants du paludisme; chez les malades qui ont eu plusieurs atteintes de fièvre ou qui sont arrivés à la cachexie, l'hypersplénie est constante ; la rate fibreuse du cachectique palustre, facile à limiter par la percussion et par la palpation dans sa partie inférieure, est caractéristique; on ne pourrait la confondre qu'avec la rate de certains leucémiques.

Dans les fièvres de première invasion l'hypersplénie est, à vrai dire, beaucoup moins marquée et, dans certains cas, elle est à peine aussi pronon-

cée que dans d'autres maladies infectieuses, la fièvre typhoïde, par exemple.

La rapidité avec laquelle la fièvre et les accidents graves qui la compliquent se dissipent sous l'influence de la médication quinique a été donnée par tous les auteurs comme un bon signe du paludisme; le précepte: *naturam morborum ostendunt curationes* trouve ici, en effet, une très bonne application. La quinine est la pierre de touche du paludisme comme le mercure de la syphilis. Il faut bien savoir toutefois que les fièvres palustres graves ne cèdent pas toujours aux premières doses de quinine, la continue palustre résiste souvent pendant trois ou quatre jours alors même qu'on emploie de fortes doses de quinine pour la combattre.

B. **Diagnostic différentiel.** — Les maladies dont le diagnostic différentiel présente le plus de difficultés avec les fièvres palustres sont : l'embarras gastrique fébrile, la fièvre bilieuse et la fièvre typhoïde ; l'insolation, l'alcoolisme aigu et la méningite peuvent être confondus avec des accidents pernicieux.

L'*embarras gastrique* prend souvent dans les pays chauds une gravité plus grande que dans nos climats ; il s'accompagne d'une fièvre qui persiste pendant plusieurs jours. Quelques ob-

servateurs ont été conduits à décrire des fièvres climatiques, indépendantes du paludisme et des fièvres mixtes dans la pathogénie desquelles l'influence climatique et l'action du paludisme s'associaient dans des proportions variables (Jacquot).

Je ne crois pas qu'il existe dans les pays chauds une entité morbide, distincte des espèces nosologiques connues,à laquelle on puisse appliquer le nom de fièvre climatique ; si la chaleur atmosphérique modifie l'évolution de certaines maladies fébriles elle ne crée jamais des fièvres de toute pièce ; en d'autres termes, il n'y a pas de fièvres climatiques proprement dites, mais seulement des fièvres modifiées par le climat.

Les fièvres palustres de première invasion ont souvent une grande analogie avec l'*embarras gastrique fébrile*. Dans les deux cas les malades se plaignent de malaise général, de céphalalgie, d'anorexie ; la langue est blanche, saburrale, la soif est très vive ; il existe souvent des nausées et presque toujours de la constipation. La température du corps s'élève en général beaucoup moins dans la fièvre gastrique que dans la continue palustre, l'hypersplénie qui, à la vérité, n'est pas toujours très marquée dans le paludisme récent, fait défaut dans la fièvre gastrique

simple ; les conditions dans lesquelles la maladie s'est développée, ses suites et la manière dont elle est influencée par les traitements mis en usage fournissent des indications précieuses ; enfin l'examen du sang peut suffire à trancher la question si on constate l'existence des hématozoaires.

L'histoire des *fièvres bilieuses* présente encore une certaine confusion, la connaissance que nous avons aujourd'hui des altérations du sang dans le paludisme permettra de distinguer mieux qu'on ne l'a fait jusqu'ici les fièvres bilieuses relevant du paludisme, de celles qui sont produites par d'autres causes.

La plupart des auteurs admettent que la fièvre bilieuse hématurique relève du paludisme.

J'ai déjà eu l'occasion de dire, en exposant les symptômes de la continue palustre, combien étaient grandes les ressemblances de cette fièvre avec la *fièvre typhoïde;* le diagnostic différentiel de ces deux maladies présente de grandes difficultés et on peut dire qu'il se pose journellement dans les pays palustres pendant la saison endémo-épidémique.

La provenance du malade est une donnée très utile ; si le malade vient d'une localité notoirement insalubre, il y a beaucoup de chances pour

qu'il s'agisse d'une fièvre palustre, mais c'est là seulement une présomption.

Chez le typhoïdique on constate en général de la sensibilité à la pression dans la fosse iliaque droite, tandis que chez le malade atteint de fièvre palustre la sensibilité à la pression existe au-dessous des fausses côtes du côté gauche (région splénique) ; on peut dire aussi d'une façon générale que l'hypersplénie est plus marquée dans la continue palustre que dans la fièvre typhoïde, mais ces signes sont tout à fait insuffisants, dans la pratique, pour faire un diagnostic différentiel.

Les taches rosées sont très caractéristiques de la fièvre typhoïde, (je ne les ai jamais rencontrées, pour ma part, dans la fièvre continue palustre), mais ces taches font souvent défaut dans les fièvres typhoïdes les plus authentiques et d'ailleurs quand elles se montrent, c'est seulement vers le huitième jour de la maladie. L'examen histologique du sang rend ici de très grands services ; j'ai diagnostiqué bien souvent ainsi des fièvres continues palustres qui avaient toutes les apparences de fièvres typhoïdes.

En dehors de l'examen du sang, le seul moyen de résoudre cette question de diagnostic consiste à prescrire la quinine à forte dose. Si la fièvre

résiste plus de trois ou quatre jours à ce traitement, on peut en conclure qu'il s'agit d'une fièvre typhoïde.

Les *accidents cérébraux* produits par l'*insolation*, l'*alcoolisme aigu*, ou la *méningite* peuvent être facilement confondus, dans les pays palustres, avec des accès pernicieux ou délirants. Dans beaucoup de cas l'examen histologique du sang peut seul permettre de faire un diagnostic précis.

Dans tous les cas douteux, on prescrit d'ordinaire les sels de quinine à haute dose et si les accidents disparaissent on en conclut qu'il s'agissait d'accidents pernicieux. Le fait que les accidents se dissipent à la suite de l'administration de la quinine ne saurait être accepté ici comme une preuve décisive de la nature palustre des accidents ; on devra donc recourir à l'examen du sang toutes les fois qu'on voudra résoudre ces problèmes d'une manière scientifique.

2. Pronostic. Mortalité. — La gravité du paludisme varie beaucoup d'une région du globe à l'autre ; dans les pays froids ou tempérés on n'observe guère que des formes légères du paludisme qui cèdent toujours, plus ou moins rapidement, au traitement approprié. Dans un grand

nombre de régions des pays chauds le paludisme figure au contraire en première ligne parmi les causes des décès. Morehead estimait qu'aux Indes les fièvres palustres comptaient pour 40 sur 100 dans la mortalité générale.

Le pronostic du paludisme ne doit pas être basé seulement sur le chiffre des décès palustres (accidents pernicieux et cachexie palustre) ; la longueur de la maladie, la fréquence des récidives, l'état d'anémie dans lequel le paludisme jette les sujets qu'il atteint, la prédisposition qu'il crée pour certaines maladies, l'aggravation qu'il détermine dans d'autres, doivent aussi entrer en ligne de compte.

La rapidité plus ou moins grande avec laquelle le traitement rationnel du paludisme est mis en usage a une grande influence sur le chiffre de mortalité ; c'est ainsi que pour l'armée Française en Algérie on trouve actuellement une mortalité très faible par le paludisme, tandis qu'au début de l'occupation cette mortalité était énorme. Les militaires atteints de paludisme sont soumis à un traitement rationnel dès le début des accidents et on a soin de les éloigner des foyers dans lesquels ils ont contracté la fièvre. On comprend que la population sédentaire qui ne peut pas fuir les foyers palustres et qui

est souvent privée de soins éclairés fournisse un chiffre de mortalité par les fièvres hors de proportion avec celui de la mortalité militaire.

La gravité des accès pernicieux ressort des chiffres suivants : sur 886 accès pernicieux Bailly compte 341 décès, soit 1 décès sur $2\frac{1}{4}$; Nepple, 6 décès sur 14 fièvres compliquées d'accidents pernicieux ; Antonini et Monard, 9 décès sur 39 ; Maillot, 38 décès sur 186 ; Haspel estime qu'il a vu succomber le tiers des malades atteints d'accès pernicieux.

L'emploi des sels de quinine par la méthode hypodermique a réalisé un grand progrès dans le traitement des accès pernicieux ; cette méthode permet en effet d'introduire avec certitude dans le sang la dose de quinine nécessaire, alors même que les malades ne peuvent pas avaler ou qu'ils ont des vomissements ; d'autre part l'absorption des sels de quinine par le tissu conjonctif est plus rapide que par les voies digestives, et quand il s'agit d'accidents pernicieux les minutes sont précieuses.

Les accès pernicieux se reproduisent souvent à plusieurs reprises chez un même malade ; lorsqu'un malade a eu un accès pernicieux il faut donc l'avertir ainsi que sa famille du re-

tour possible des accidents afin que ces accidents, s'ils se reproduisent, soient combattus énergiquement et sans retard.

CHAPITRE VI

—

TRAITEMENT. PROPHYLAXIE

Lorsque les parasites du paludisme ont réussi à s'introduire dans le sang, l'organisme humain ne se trouve pas, de ce fait, absolument désarmé, il continue à se défendre et souvent, à l'aide de ses seules ressources, il réussit à se débarrasser des hématozoaires. Dans cette lutte, les leucocytes jouent un rôle important ainsi que je l'ai dit dès 1885. Metchnikoff, Golgi, Danilewsky ont insisté sur ce rôle des leucocytes et on sait que Metchnikoff a fait sur la phagocytose une série de travaux d'un grand intérêt au point de vue

de l'étude de l'immunité. La phagocytose s'exerce visiblement dans le paludisme ; on peut suivre quelquefois sous le microscope les différentes phases de l'absorption des éléments parasitaires par les leucocytes.

L'organisme lutte avec d'autant plus d'avantages contre les parasites du paludisme, qu'il est placé dans de meilleures conditions générales, aussi toutes les causes débilitantes entravent la guérison, tandis que les médications toniques la favorisent.

1. Traitement. — Les malades anémiés, surmenés, mal nourris, ont des rechutes incessantes de fièvre ; les sels de quinine eux-mêmes deviennent pour ainsi dire impuissants à prévenir ces rechutes. Au contraire, sous l'influence seule d'un bon *régime* et du *repos*, on voit fréquemment une amélioration se produire : l'anémie diminue, les rechutes s'espacent et la guérison peut être obtenue sans l'intervention d'une médication plus active, par le seul fait que l'organisme a été placé dans de bonnes conditions d'hygiène. Tous les *toniques* ont, par suite, une action favorable sur la marche de la maladie et, en tête de ces toniques, il convient de placer le *vin* et le *café*.

L'*hydrothérapie* est précieuse, toujours à titre de médication tonique; elle réussit quelquefois, alors que les autres médications ont échoué; il faut bien savoir toutefois, lorsqu'on a recours à ce traitement, que les premières séances peuvent provoquer une rechute; il est nécessaire de procéder avec prudence : débuter par des douches courtes et tièdes avant d'arriver aux douches froides, ne pas doucher immédiatement la rate, prescrire quelques doses de quinine en même temps que les douches. On comprend facilement qu'une douche froide, surtout si elle porte sur la région splénique, soit suivie d'un accès, les vaisseaux de la rate se contractent et les hématozoaires sont remis en circulation.

Les palustres, qui dans les *stations thermales*, à Vichy par exemple, prennent les eaux à l'intérieur et sous forme de bains, ont souvent aussi des rechutes au début du traitement, lorsqu'on ne procède pas avec prudence.

Si le *changement de climat* est extrêmement favorable aux malades qui ont contracté la fièvre dans les pays chauds, c'est encore parce qu'il a une influence reconstituante ; la grande chaleur est très débilitante, les sueurs abondantes, les nuits sans sommeil, la dyspepsie qui est presque

constante, affaiblissent l'organisme et il n'est pas étonnant qu'une amélioration très rapide se produise dans l'état des malades qui peuvent quitter les pays chauds pour les pays tempérés.

La médication tonique, très efficace dans les formes chroniques du paludisme, est évidemment insuffisante dans les fièvres graves qui peuvent amener rapidement la mort. Nous possédons heureusement un médicament vraiment spécifique, d'une efficacité merveilleuse dans le paludisme : *le quinquina.*

Il faut avoir observé l'action des sels de quinine sur des malades atteints d'accidents pernicieux, agités par un délire bruyant ou plongés dans le coma, pour se faire une juste idée des services que rend le quinquina dans le traitement du paludisme.

Dans les fièvres intermittentes simples, il suffit d'une ou deux doses de quinine pour *couper* la fièvre ; cette expression de couper la fièvre est ici très juste ; on peut s'en rendre compte en examinant le tracé thermométrique d'un malade atteint de fièvre intermittente, qui a eu plusieurs accès et qui a pris ensuite de la quinine ; la fièvre tombe brusquement, la ligne si accidentée par les accès devient tout d'un coup ho-

rizontale. Aucune autre fièvre n'est coupée ainsi par la quinine, qui est bien véritablement le spécifique du paludisme.

Le quinquina était connu et très apprécié en Angleterre, dès 1660, sous le nom d'écorce du Pérou ; mais la poudre de quinquina était d'une administration très difficile, surtout dans les fièvres graves ; l'absorption de la quinine se faisait, en tout cas, avec une lenteur très préjudiciable au traitement de ces fièvres. Pelletier et Caventou ont rendu un immense service à la thérapeutique en isolant la quinine.

Si les propriétés fébrifuges du quinquina sont connues depuis longtemps, on a ignoré jusqu'ici comment agit ce médicament ; les nombreuses expériences faites sur les animaux ou sur l'homme sain pour élucider cette question n'ont fait, on peut le dire, que l'obscurcir davantage. Chercher à démontrer l'action de la quinine dans le paludisme en expérimentant sur l'homme sain ou sur les animaux, c'est à peu près comme si on étudiait le mode d'action de la pommade d'Helmerich dans la gale, en frictionnant avec cette pommade des hommes ou des animaux qui n'ont pas cette maladie. Les expériences sur l'action physiologique de la quinine ne pou-

vaient pas nous apprendre comment ce médicament guérit le paludisme.

D'autre part, comme les sels de quinine sont très peu toxiques pour la plupart des bactéries et des champignons, il a été très difficile de se rendre compte du mode d'action de ce médicament tant qu'on a cru que le parasite du paludisme appartenait à l'une ou à l'autre de ces familles. La constatation de ce fait que le parasite du paludisme appartient aux protozoaires a jeté un grand jour sur cette question.

On sait depuis longtemps que les protozoaires sont extrêmement sensibles à l'action du quinquina. Il suffit d'ajouter à une infusion de foin renfermant un grand nombre d'infusoires, une très petite quantité d'un sel de quinine, pour tuer ces infusoires en quelques instants (Dujardin, Binz, Bochefontaine). Comme nous savons d'autre part que les hématozoaires disparaissent rapidement chez les malades soumis à la médication quinique, une conclusion s'impose, c'est que la quinine guérit la fièvre en tuant les hématozoaires.

On peut étudier directement l'action de la quinine sur les hématozoaires en mélangeant une goutte de solution de sulfate ou de chlorhydrate de quinine à une goutte de sang palustre ; dans

ces conditions on constate que les hématozoaires prennent rapidement leurs formes cadavériques.

Objectera-t-on que beaucoup de substances ont des propriétés antiputrides et parasiticides supérieures à celles du quinquina sans être pour cela des antidotes du paludisme ?

Si l'on pouvait introduire dans le sang, à dose suffisante, des parasiticides comme l'iode ou le mercure, ces médicaments détruiraient sans doute les hématozoaires du paludisme aussi bien et même beaucoup mieux que les sels de quinine, mais ces agents sont des toxiques très puissants pour l'homme lui-même et on ne peut même pas les utiliser pour tuer les parasites qui vivent dans la partie supérieure du tube digestif.

La sensibilité particulière des hématozoaires pour la quinine n'a rien d'ailleurs qui puisse nous surprendre. Certains parasites sont sensibles à l'action de substances qui n'agissent pas sur d'autres. Tout le monde connaît la célèbre expérience de Raulin montrant qu'il suffit d'un seize cent millième de nitrate d'argent dans un liquide pour empêcher le développement de l'aspergillus niger.

Certains éléments parasitaires, les corps en

croissant particulièrement, résistent mieux que les autres, ce qui explique la fréquence des récidives et la nécessité de traitements successifs.

Dans les *cas ordinaires*, chez les malades atteints de fièvre intermittente simple, on prescrira la quinine à l'intérieur par la *voie stomacale*.

Dans les *formes graves*, nécessitant une intervention rapide, on aura recours à la *méthode hypodermique*.

Ce dernier mode de traitement doit être adopté également lorsque les malades atteints de fièvres simples supportent mal la quinine administrée par la voie stomacale et qu'ils ont des vomissements.

La méthode endermique qui consistait à faire absorber les sels de quinine par la peau dépouillée de son épiderme et les lavements au sulfate de quinine, qui ont rendu des services, alors qu'on ne possédait pas la méthode hypodermique, n'ont plus leur raison d'être aujourd'hui. Quand on prescrit des lavements au sulfate de quinine, on n'est jamais sûr qu'ils ne seront pas rejetés avant que l'absorption du médicament ait pu se faire, et on ne sait jamais exactement quelle est la dose du médicament qui a été absorbée.

Le *chlorhydrate de quinine* sera prescrit de préférence au sulfate de quinine; il contient 81 % de quinine, tandis que le bisulfate lui-même n'en renferme que 59 % ; il est plus stable, plus soluble et plus facile à obtenir à l'état de pureté que le sulfate de quinine. (Dujardin-Beaumetz, *Soc. de thérapeutique*, 23 mars 1887).

D'après les recherches de de Beurmann, de Regnauld et de Villejean, les sels de quinine doivent être classés ainsi qu'il suit : 1° d'après leur teneur en alcaloïde ; 2° d'après leur solubilité (*Bulletin gén. de thérapeutique*, 1888, t. CXIV) :

SELS DE QUININE CLASSÉS D'APRÈS LEUR TENEUR EN ALCALOÏDE

				Quinine.
100 parties	de chlorhydrate basique	de quinine	renferment.	81,71
—	de chlorhydrate neutre	—	—	81,61
—	de lactate basique	—	—	78,26
—	de bromhydrate basique	—	—	76,60
—	de sulfate basique	—	—	74,31
—	de sulfovinate basique	—	—	72,16
—	de lactate neutre	—	—	62,30
—	de bromhydrate neutre	—	—	60,67
—	de sulfate neutre	—	—	59,12
—	de sulfovinate neutre	—	—	56,25

SELS DE QUININE CLASSÉS PAR ORDRE DE SOLUBILITÉ
D'APRÈS J. REGNAULD ET E. VILLEJEAN

				Eau.
Une partie	de chlorhydrate neutre	de quinine	est soluble dans.	0,66
—	de sulfovinate neutre	—	—	0,70
—	de lactate neutre	—	—	2,00
—	de sulfovinate neutre	—	—	3,30
—	de bromhydrate neutre	—	—	6,33
—	de sulfate neutre	—	—	9,00
—	de lactate basique	—	—	10,29
—	de chlorhydrate basique	—	—	21,40
—	de bromhydrate basique	—	—	45,02
—	de sulfate basique	—	—	581,00

Le chlorhydrate de quinine coûte un peu plus cher que le sulfate de quinine, mais on le prescrit à plus faible dose.

Le chlorhydrate de quinine est, en raison de sa solubilité, le meilleur sel de quinine que l'on puisse employer pour les injections hypodermiques. Le chlorhydrate basique de quinine ne se dissout que dans 21 fois son poids d'eau [1], mais

[1] On considère aujourd'hui la quinine comme un alcali diacide; le sel neutre est le corps qui résulte de la combinaison d'une molécule de quinine avec deux molécules d'un acide monobasique. C'est par application de cette règle que l'ancien chlorhydrate acide des auteurs est devenu le chlorhydrate neutre, bien que sa réaction au papier de tournesol soit fortement acide. De Beurmann et Villejean, *op. cit.*, p. 205).

le chlorhydrate neutre est beaucoup plus soluble ; une partie de chlorhydrate basique de quinine se dissout dans 21,40 parties d'eau ; une partie de chlorhydrate neutre dans 0,66 d'eau.

De Beurmann et Villejean recommandent pour injections hypodermiques la solution suivante :

Bichlorhydrate de quinine.	5 grammes.
Eau distillée	Q. S pour faire 10 centimètres cubes.

A défaut de chlorhydrate on peut utiliser le chlorhydrate basique du commerce en procédant de la manière suivante :

Etendre avec de l'eau distillée de l'acide chlorhydrique jusqu'à ce que la liqueur donne au pèse-urine une densité de 1,045 à 15° ; introduire dans une éprouvette graduée 5 grammes de chlorhydrate neutre de quinine avec 5 centim. cubes de la solution acide précédente, compléter avec de l'eau distillée pour faire 10 centim. cubes et filtrer.

La solution de bichlorhydrate bien que très acide au tournesol n'est pas caustique et ne produit en général d'autre accident qu'une douleur parfois très vive à la vérité.

Triulzi a constaté que l'antipyrine avait une influence remarquable sur la solubilité de la

quinine ; 1 gr. de chlorhydrate de quinine auquel on ajoute 0gr40 à 0gr50 d'antipyrine se dissout dans 2gr d'eau distillée à la température de 25 à 30°. J'ai adopté cette solution pour les injections hypodermiques et jusqu'ici je m'en suis bien trouvé, les injections sont moins douloureuses qu'avec la solution de bichlorhydrate. L'adjonction à la quinine d'une petite dose d'antipyrine me paraît sans inconvénients.

La formule suivante, donnée par Vinson, est très bonne pour les injections hypodermiques et très utile, attendu qu'on n'a pas toujours du chlorhydrate de quinine à sa disposition :

Sulfate de quinine	1 gramme.
Eau distillée	10 grammes.
Acide tartrique	50 centigr.

Le *sulfovinate de quinine* neutre est presque aussi soluble dans l'eau que le chlorhydrate neutre, mais les solutions de sulfovinate de quinine ont un grave inconvénient, elles se décomposent assez rapidement, et les injections hypodermiques, faites avec les solutions altérées, donnent lieu à des accidents locaux : douleurs vives, abcès, plaques gangréneuses.

Le *lactate de quinine* a été préconisé par P. Vigier. Le lactate de quinine cristallisé, tel qu'on le trouve dans le commerce, n'a pas une solubi-

lité suffisante pour les injections hypodermiques.

Le *bromhydrate de quinine* ne se dissout que dans 60 parties d'eau, mais on peut obtenir une solution à 1/10 de ce sel, en substituant à l'eau pure, l'eau distillée additionnée d'alcool. La solution de bromhydrate de quinine donne lieu assez souvent à des accidents locaux.

Lorsqu'on fait une *injection hypodermique* avec un sel de quinine, il faut avoir grand soin d'enfoncer la pointe de l'aiguille de la seringue dans le tissu conjonctif sous-cutané ; les injections faites dans l'épaisseur du derme donnent lieu presque toujours à des abcès ou à des gangrènes. La solution qui sert à l'injection doit être limpide, sans cristaux, ni spores en suspension.

L'injection provoque une douleur plus ou moins vive et il se forme souvent au niveau de de la piqûre un petit noyau d'induration qui persiste parfois pendant plusieurs jours.

Baccelli a préconisé les *injections intra-veineuses* de chlorhydrate de quinine ; il se sert de la solution suivante :

Chlorhydrate de quinine	1gr
Chlorure de sodium	0 ,75
Eau distillée	10

La solution est limpide lorsqu'elle est tiède.

On place une ligature à la partie supérieure de l'avant-bras de manière a produire le gonflement des veines, on introduit une aiguille de la seringue de Pravaz dans une des veines et de préférence dans une petite veine, dans le but d'éviter un épanchement de sang après l'opération. L'aiguille est introduite de bas en haut. La seringue d'une capacité de 5 centimètres cubes est remplie de la quantité de la solution qu'on se propose d'injecter et fixée sur l'aiguille avant qu'on pique la veine.

L'injection est poussée lentement après ablation de la ligature ; il ne doit pas se former de boule d'œdème, ce qui indiquerait que la pointe de l'aiguille n'est pas dans la veine.

La plus rigoureuse antisepsie est indispensable pour cette petite opération ; la solution de quinine est bouillie à plusieurs reprises.

Après le retrait de l'aiguille, la piqûre est fermée avec du collodion.

Baccelli n'a jamais eu à regretter d'accidents graves ; dans un cas il s'est produit un abcès, dans deux cas de l'œdème de l'avant-bras.

La méthode hypodermique permet d'introduire presque aussi rapidement que par injections intra-veineuses et sans aucun danger les

sels de quinine dans la circulation générale ; on ne voit donc pas pourquoi on leur préférerait les injections intra-veineuses qui sont plus difficiles à pratiquer et qui peuvent donner lieu à des accidents locaux et généraux très graves. Les injections intra-veineuses pourront cependant trouver leur application dans certains accès pernicieux très graves, dans les accès cholériformes par exemple.

Les sels de quinine sont peu toxiques. Maillot dans les fièvres pernicieuses et Monneret dans les névralgies rebelles ont prescrit jusqu'à huit ou neuf grammes par jour de sulfate de quinine. A la dose de dix à douze grammes en une dose le sulfate de quinine détermine des accidents très graves et même la mort qui arrive par hyposthénisation du cœur et du système nerveux.

Certaines personnes ont une sensibilité particulière pour la quinine qui, même à faible dose, détermine chez elles des accidents assez inquiétants : bourdonnements d'oreilles avec vertiges et vomissements, orthopnée, urticaire, délire, hémorrhagies gastro-intestinales, hémoglobinurie.

L'hémoglobinurie quinique a été observée par un certain nombre de médecins Grecs ou Italiens : Karamitzas, Tomaselli, Pampoukis, etc...

En somme, l'emploi des sels de quinine aux

doses nécessaires pour guérir le paludisme ne présente aucun danger. Dans les formes les plus graves il est rare qu'il faille dépasser la dose de 3 grammes de chlorhydrate de quinine par jour; dans les formes ordinaires, la dose de 1 gramme par jour est bien suffisante.

On se contente souvent de couper la fièvre avec deux ou trois doses de quinine et on ne reprend le traitement que s'il survient une rechute. J'estime qu'on doit s'efforcer à l'aide de traitements successifs de prévenir la rechute sans quoi on ne réussit qu'à supprimer quelques accès, on ne guérit pas le malade; les parasites arrêtés un instant dans leur développement repullulent bientôt et tout est à recommencer.

Sydenham avait déjà compris la nécessité des traitements successifs par le quinquina dans la fièvre intermittente.

On pourrait sans doute administrer la quinine sans interruption pendant plusieurs semaines, mais beaucoup de malades supporteraient mal cette médication; d'autre part, ce mode d'emploi de la quinine serait très dispendieux.

Le *type de la fièvre* ne modifie pas sensiblement la formule du traitement. On prescrira par exemple chez un adulte qui a une fièvre palustre bien caractérisée :

Les 1er, 2e, 3e jours : 1 gramme par jour de chlorhydrate de quinine.

Du 4e au 7e jour : pas de quinine.

Les 8e, 9e, et 10e jours : 0gr,80 de chlorhydrate de quinine.

Du 11e au 14e jour : pas de quinine.

Les 15e et 16e jours : 0gr.80 de chlorhydrate de quinine.

Du 17e au 20e jour : pas de quinine.

Les 21e et 22e jours : 0gr,80 de chlorhydrate de quinine.

Ce n'est là bien entendu qu'une formule générale qui devra être très souvent modifiée, notamment dans les fièvres graves compliquées d'accidents pernicieux.

La plupart des auteurs admettent que la quinine doit être administrée pendant l'apyrexie ; la quinine est mieux supportée à ce moment que pendant les paroxysmes fébriles, elle provoque moins souvent des vomissements, d'autre part on ne peut pas songer à empêcher l'évolution d'un accès régulier, de durée normale.

Dans les fièvres graves, dans les continues, on n'attendra pas les intermissions, ni même les rémissions de la fièvre pour faire prendre la quinine. C'est à Maillot que revient le mérite d'avoir montré que la continue palustre devait être traitée

par la quinine à forte dose et non par la saignée et les évacuations comme le faisaient Broussais et ses élèves ; cette réforme thérapeutique a eu les plus heureux résultats et les idées de Maillot sont aujourd'hui universellement admises.

Dans les fièvres graves on fera des injections hypodermiques (1gr,50 à 2gr par jour de chlorhydrate de quinine en deux fois), sans se préoccuper de la température du malade.

Dès que la fièvre aura cédé, on reprendra le traitement des fièvres simples indiqué plus haut.

Dans les fièvres compliquées d'accidents pernicieux, il faut souvent associer à la quinine une médication adjuvante : les boissons chaudes, les stimulants diffusibles, les injections hypodermiques d'éther, les frictions dans l'accès pernicieux cholériforme ; les applications de glace sur la tête, les sangsues aux apophyses mastoïdes, les purgatifs dans les formes délirantes ou comateuses, etc....

Aucun des nombreux médicaments qui ont été donnés comme des *succédanés de la quinine* ne possède une efficacité comparable à celle de ce médicament.

Les *sulfates* de *cinchonine* et de *cinchonidine* coûtent moins cher que le sulfate de quinine mais ils sont beaucoup moins actifs ; par suite

il faut les administrer à dose beaucoup plus forte ; d'autre part ils sont plus toxiques que le sulfate de quinine.

L'*acide arsénieux* agit surtout comme tonique et à ce titre, il peut rendre des services dans le traitement de la cachexie palustre, mais la méthode de Boudin est inefficace et dangereuse dans le traitement des accidents aigus du paludisme.

Guttmann et Ehrlich ont préconisé dans ces derniers temps le *bleu de méthylène* ($0^{gr},40$ à $0^{gr},50$ par jour) nous avons prescrit sans succès ce médicament à plusieurs malades atteints de fièvre intermittente.

2. Prophylaxie. — Elle comprend : l'étude des mesures individuelles à prendre pour se préserver du paludisme et l'étude des mesures générales à conseiller pour l'assainissement des localités palustres.

A. Prophylaxie individuelle. — Nous avons vu que dans la plupart des pays palustres il y a une saison salubre et une saison insalubre ; le voyageur doit mettre à profit la saison salubre pour parcourir les contrées palustres ; c'est aussi cette saison qu'il faut choisir quand il s'agit d'envoyer des troupes dans ces contrées ou d'y exécuter des travaux.

L'emplacement de l'habitation doit être fixé toujours sur des hauteurs, jamais dans les bas fonds, ni dans une plaine humide et mal drainée. Nous avons vu que dans une même ville on trouvait souvent des quartiers insalubres à côté de quartiers salubres.

Dans tous les pays chauds et insalubres on a été conduit à créer sur les hauteurs des sanatoria dans lesquels on passe autant que possible la saison des fièvres.

On évitera de parcourir pendant la saison des fièvres les principaux foyers du paludisme et surtout d'y séjourner la nuit. Les ouvriers, les moissonneurs obligés de travailler pendant le jour dans des localités insalubles regagneront le soir les centres d'habitation sur les hauteurs ; les marins trouveront dans leurs vaisseaux un abri excellent.

L'eau de boisson doit être l'objet d'une scrupuleuse attention ; si on n'a pas d'eau de source à sa disposition, il ne faut faire usage pour la boisson que d'eau filtrée avec soin ou bouillie.

On évitera, surtout pendant la saison endémo-épidémique, toutes les causes débilitantes qui favorisent l'invasion du paludisme : grandes fatigues, excès de toute sorte.

Le café, en raison de ses propriétés toniques, est une excellente boisson dans les pays chauds, aussi les Orientaux en font-ils une très grande consommation. Les infusions de café ou de thé ont en outre cet avantage que pour les préparer on est obligé de faire bouillir l'eau et de la stériliser par conséquent.

Les personnes qui ont eu déjà une ou plusieurs atteintes de fièvre doivent redoubler de précautions pour éviter une rechute toujours à craindre, surtout si l'anémie persiste. Elles feront sagement de prendre du vin de quinquina ou de l'acide arsénieux, ou encore de se soumettre à un traitement hydrothérapique, et, au moindre malaise, de recourir au sulfate de quinine.

Il n'est pas toujours possible d'observer ces prescriptions ; beaucoup de personnes sont obligées de parcourir des régions très insalubres pendant la saison des fièvres ou d'y séjourner.

L'utilité d'un traitement préventif du paludisme s'impose toutes les fois qu'on se trouve dans des localités où le paludisme règne avec tant de force qu'on a peu de chances de rester indemne, et qu'on doit redouter, ses atteintes les plus insidieuses et les plus graves.

Des faits nombreux démontrent que le quin-

quina et les sels de quinine, qui guérissent le paludisme, peuvent aussi le prévenir.

Dans la marine anglaise, on emploie souvent le vin de quinquina et le sulfate de quinine à titre préventif. Chaque fois qu'on envoie des hommes à terre, dans les régions tropicales, on leur fait prendre, le matin, au moment où ils quittent le navire, et le soir, quand ils reviennent, du vin de quinquina.

La quinine et la cinchonine ont été employées à titre prophylactique pendant la guerre de Sécession, lorsque les troupes étaient appelées à occuper des postes très insalubres. Les rapports des médecins militaires américains sont presque tous favorables à cette manière de faire. Chamberlain, Wilson, David Merrit, Maylert, Bache, Swift, Thompson, Warren, Samuel Logan constatent les bons effets de la quinine pour prévenir la fièvre et citent des faits très probants en faveur de cette méthode.

Jilek de Pola, Hertz d'Amsterdam ont constaté également l'efficacité de la quinine administrée préventivement.

Thorel a pu parcourir les localités les plus insalubres du Mékong, grâce au sulfate de quinine pris à la dose de $0^{gr},60$ à $0^{gr},80$ par semaine ; ceux de ses compagnons qui s'étaient

astreints à la même précaution, échappèrent comme lui aux fièvres palustres. (Thorel, *Thèse*, Paris, 1870.)

Bizardel a cité de nouveaux exemples de l'efficacité de la quinine comme prophylactique du paludisme. Avec les faibles doses de quinine qui sont conseillées par Bizardel, on ne peut pas songer à prévenir entièrement l'infection palustre, mais c'est déjà beaucoup si on empêche le paludisme de se manifester sous ses formes les plus graves.

Bizardel signale à plusieurs reprises ce fait que, même dans les régions les plus malsaines, les individus qui prenaient de la quinine à dose préventive n'ont pas présenté d'accidents pernicieux; or, ce sont surtout ces accidents qui sont à redouter pour des hommes isolés qui ne peuvent pas recevoir immédiatement les secours, d'un médecin. (Bizardel, *Thèse*, Paris, 1888).

Grœser, qui a expérimenté le traitement préventif du paludisme par la quinine à Batavia, c'est-à-dire dans une des régions les plus insalubres du globe, conclut en faveur de cette méthode; les atteintes de fièvre sont beaucoup moins fréquentes et beaucoup moins graves chez les marins qui, en abordant ce port dangereux, se soumettent à la médication quinique

préventive, que chez ceux qui négligent cette mesure prophylactique.

L'usage de la quinine comme prophylactique de la fièvre palustre a été également recommandé par Nicolas.

L'acide arsénieux a été employé en Italie à titre de médication préventive du paludisme; des essais ont été faits à plusieurs reprises sur des ouvriers et dans l'armée, les résultats de ces expériences ne démontrent pas l'efficacité de l'acide arsénieux, les atteintes de paludisme ont été à très peu près aussi fréquentes chez les sujets soumis à la médication que chez les autres.

B. Prophylaxie générale. — Nous avons vu (Chapitre I) que le paludisme avait disparu presque complètement d'un grand nombre de localités autrefois très insalubres; les exemples de cette heureuse transformation abondent, non seulement en Europe, mais aussi dans des pays où l'endémie palustre est beaucoup plus sévère, en Algérie, par exemple.

Parmi les mesures d'assainissement les plus efficaces, il faut citer : le desséchement des marais, le drainage et la culture du sol.

En desséchant le sol, en le drainant par des procédés mécaniques ou au moyen des végétaux,

on modifie évidemment le milieu dans lequel se développent les parasites du paludisme et on le rend moins favorable à la pullulation de ces êtres.

Le desséchement des marais ne doit se faire qu'avec méthode et en s'entourant de grandes précautions, surtout dans les pays chauds; on profitera de la saison pendant laquelle l'endémie palustre ne règne pas ou règne avec le moins d'intensité; on se gardera de mettre à découvert pendant la saison des chaleurs une grande surface de marais; le marais est en effet beaucoup plus dangereux quand il commence à se dessécher que lorsqu'il est complètement recouvert par l'eau. L'exemple de Lancisi faisant inonder les fossés du fort Saint-Ange pour arrêter les ravages du paludisme est célèbre; en Hollande le même moyen a été employé plus d'une fois avec succès.

Les ouvriers qui travaillent au desséchement ne passeront pas la nuit au milieu des marais, et ils seront soumis à la médication préventive par la quinine pendant la saison des fièvres.

La culture régulière assainit toujours le sol, mais certaines espèces végétales sont particulièrement favorables à cet assainissement.

Les plantations d'eucalyptus, qui ont été fai-

tes, depuis une vingtaine d'années, dans un grand nombre de pays palustres, ont rendu déjà de grands services, notamment en Corse, en Algérie et en Italie.

Dès 1861, Ramel considérait l'eucalyptus comme capable de combattre le paludisme; c'est à lui que revient le mérite d'avoir importé l'eucalyptus globulus dans nos pays.

L'assainissement de la ferme des *Trois Fontaines* près de Rome est un exemple très remarquable des heureux effets produits par les plantations d'eucalyptus (Torelli).

Michon a cité deux autres exemples très intéressants et très probants d'assainissement de localités palustres par les plantations d'eucalyptus. (*Bulletin de la Société nationale d'acclimatation*, janvier 1885).

L'*Eucalyptus globulus* est le plus connu des eucalyptus, c'est celui qui a été introduit le premier en Europe; il domine encore dans les vieilles plantations; dans les plantations nouvelles l'*E. globulus* a été remplacé presque partout en Algérie par l'*E. rostrata*. L'*E. globulus* craint le froid et la grande chaleur; il lui faut de bonnes terres, ni sèches, ni trop humides, il périt rapidement dans les sols constamment marécageux. L'*E. rostrata* résiste mieux.

L'eucalyptus agit-il simplement comme les autres végétaux en drainant et en desséchant le sol? S'il assainit le sol plus rapidement que ne font les autres arbres, est-ce uniquement parce que sa croissance est plus rapide, ou bien faut-il admettre qu'il a des vertus spéciales et qu'il jouit de la propriété de détruire les parasites du paludisme? Cette dernière hypothèse n'a rien d'invraisemblable; les eucalyptus dégagent en effet des vapeurs aromatiques douées de propriétés antiseptiques; de plus, les feuilles et les branches qui couvrent le sol contiennent une forte proportion d'eucalyptol qui peut s'opposer au développement des germes du paludisme.

D'Abbadie a signalé l'influence des soufrières sur le paludisme; il résulte des faits cités par cet observateur que les émanations sulfureuses qui se produisent, au voisinage des soufrières, ont des effets très favorables dans les pays palustres. Cette action de l'acide sulfureux est facile à comprendre; il ne semble pas malheureusement que l'on puisse l'utiliser pour l'assainissement des localités.

En parlant de la prophylaxie individuelle, nous avons dit qu'il était nécessaire dans les pays palustres de surveiller de très près l'eau de

boisson ; aux mesures générales d'assainissement d'une localité, il faut donc ajouter la nécessité d'approvisionner cette localité avec de l'eau de bonne qualité.

FIN

BIBLIOGRAPHIE

—

Les accidents dus au paludisme sont mentionnés dans un grand nombre de passages des livres Hippocratiques, ils sont décrits par Celse, Galien, Aetius, Alexandre de Tralles, Avicenne. On consultera avec fruit à ce sujet la bibliographie de l'article *Intermittente* (Fièvre) du Dictionnaire de Médecine en 30 volumes ; cet article est du à Littré et la bibliographie des auteurs anciens est très bien faite.

Ouvrages généraux. Traités du paludisme. — Lancisi (J. M.). De noxiis paludum effluviis, eorumque remediis, Libri 2, Rome, 1717, in-4. — Torti. Therapeutica spec. ad febres periodicas perniciosas, etc... Mutinæ, 1712, in-4. — Alibert (J. L.). Traité des fièvres pernicieuses intermittentes, Paris, 1804, in-8. — Baumes (J. B. Th.). Traité des fièvres rémittentes. Montpellier, 1821, in-8, 2 vol. — Bailly (E. M.). Traité anatomico-pathologique des fièvres intermittentes simples et pernicieuses. Paris, 1825, in 8. — Monfalcon

(J. B). Histoire médicale des marais et traité des fièvres intermittentes, Paris, 1826, in-8. — ANNESLEY. Diseases of India, 1828. — NEPPLE (P. FR.). Essai sur les fièvres rémittentes et intermittentes des pays marécageux tempérés. Paris, 1828, in-8. — FAURE (RAYMOND). Des fièvres intermittentes et continues, Paris et Montpellier, 1833. — BONNET (A.). Traité des fièvres intermittentes, Paris, 1835, in 8. — MAILLOT (F. C.). Traité des fièvres ou irritations cérébro-spinales intermittentes. Paris, 1836, in-8. — LITTRÉ. Article : Intermittente (fièvre) du Diction. de Médecine en 30 vol. Paris, 1837- BOUDIN (J. CH. M.). Traité des fièvres intermittentes. Paris, 1842. — L. LAVERAN. Documents pour servir à l'histoire des maladies du nord de l'Afrique. *Rec. Mém. Méd. Milit.* T. LII, p. 1. — HASPEL (AUG.). Maladies de l'Algérie. Paris, 1850-1852, 2 vol. — BURDEL. Recherches sur les fièvres paludéennes. Paris, 1858. — DU MÊME. De la dégéněresence palustre. Paris, 1875. — MOREHEAD. Clinical Researches on Disease in India, London, 1860. — DURAND (de Lunel). Traité dogmatique et pratique des fièvres intermittentes. Paris, 1862, in-8- BERENGUIER (AD.). Traité des fièvres intermittentes et rémittentes des pays tempérés. Paris, 1865. — DUTROULAU. Maladies des Européens dans les pays chauds, 2e Edit. 1868. — GRIESINGER. Traité des maladies infectieuses Trad. de Lemattre. Paris, 1868. — 2e Edit. revue et annotée par le Dr Vallin. Paris, 1877. — DUBOUÉ. De l'impaludisme. Paris, 1869. — COLIN (L.). Traité des fièvres intermittentes. Paris, 1870. — HIRTZ. Article : Intermit-

tentes (fièvres) in *Dictionnaire de Jaccoud*, 1874. — Nielly. Eléments de pathologie exotique. Paris, 1881. — Laveran (A.). Traité des fièvres palustres. Paris, 1884, in-8. — Colin (L.). Article : Intermittentes (fièvres) in *Diction. encyclop. des Sc. Méd.* — Kelsch et Kiéner. — Traité des maladies des pays chauds. Paris, 1889, in-8. — A. Laveran. Du Paludisme. Paris, 1891.

Géographie médicale. — Boudin. Traité de géographie méd. — A. Hirsch. Handbuch der historisch. geographisch. Pathol. Erlangen, 1860, 1862, 1864, 2 vol. Nouv. Edit. Stuttgard, 1881-1882. — Rey. art. Géogr. méd. in *Nouv. Diction. de méd. et de chir. pratiques*, 1872. — Lombard. Traité de Climatologie médicale, 1877-1879. — Mahé. Programme pour l'étude des maladies exotiques. Paris, 1879. — Du même. Article : Géogr. méd. in *Diction. encyclop. des Sc. Méd.* — Daullé. Cinq années d'observations médicales à Madagascar. Th. Paris, 1857. — Rollet. Etangs de la Dombes. *Ann. d'hyg. publ.* 1862. — Borius. Quelques consid. médicales sur le poste de Dagana, Sénégal. Th. Montpellier, 1864. — Grenet. Souvenirs médicaux de quatre années à Mayotte. Th. Montpellier, 1866. — Barat. Note sur la fièvre épid., qui a régné en 1869 à l'île de la Réunion. *Arch. de Méd. Nav.*, 1869. — Dudon. Notes et observ. sur les affect. palud. de la côte occid. d'Afrique. Th. Paris, 1869. — Gaillard. De la fièvre intermittente. Th. Paris, 1870. — Rouvier. Observ. sur les fièvres du Gabon. Th. Montpellier, 1870.

— Doué. Des fièvres de la côte occidentale d'Afrique. Th. Montpellier, 1872. — Mathis. Fièvres endémiques du Gabon. Th. Montpellier, 1873. — Bassignot. Etude sur la fièvre endémique épidémique qui règne à la Réunion. *Arch. de Méd. Nav.*, 1873. — Maurel. Traité des maladies paludéennes à la Guyane. Paris, 1883. — Poigné et Nimier. De la fièvre rémittente dans la colonne du Loch Nam. *Arch. de Méd. Milit.* 1885, T. V. p. 445. — Cl. Sforza et Gigliarelli Raniero. La malaria en Italie. Rome, 1885. -- Pallier. Des fièvres palustres observées à Madagascar. Th. Paris, 1886. — Pampoukis. Etude clinique sur les fièvres palustres en Grèce. *Journ. des Connais. Méd. pratiques*, 1887, nos 27, 28, 29. — Corolleur. Contrib. à l'étude des fièvres continues dans les pays chauds (Nouvelle-Calédonie). Th. Bordeaux, 1888-1889. — Canton. El Paludismo y su geografia medica en la Republica Argentina. Buenos-Ayres, 1891. — Maureau. De l'importation du paludisme à l'île de la Réunion. Th. Paris, 1891.

Etiologie. Causes prédisposantes ou occasionnelles. — Graves. Clin. méd. Trad. Fr. de Jaccoud. 3e Edit. T. I, p. 483. — Boudin. Acclimatement des races humaines. *Rec. Mém. Méd. Milit.* 3e série, T. XII, XIII, XV. — F. Jacquot. De l'origine miasmatique des fièvres endémo-épid. *Ann. d'hygiène*, 1854. — Corre. De l'influence de la race dans les maladies infectieuses. *gaz. hebdom.* 1869. — Leroux. Du paludisme congénital. *Revue de Médecine*, 1882, p. 569-575. — Sorel.

Note sur l'action de la malaria sur des troupes non acclimatées. *Arch. de Méd. Milit.* 1884, t. III, p. 293. — Tommasi Crudeli. Sur l'infection malarique chez l'homme. Congrès international de Copenhague, 1884. — Chiarleoni. Le paludisme et la fonction de la génération chez la femme. *Ann. univ. di medicina.* Avril 1886. — Vallin. Article : *Marais* in *Diction. Encyclop. des Sc. Méd.* — L. Colin. De l'ingestion des eaux marécageuses comme cause de la dysenterie et des fièvres. *Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég.* 1872, T. XXXVIII. — Ch. Blanc. Notes médicales recueillies pendant un voyage en Abyssinie. *Gaz. Hebdom.* 10 avril, 1874. — De Chaumont. Sur la transmission de la fièvre palustre par les eaux potables. *Revue d'hygiène,* 1879, p. 102. — Salomone Marino. De l'eau comme véhicule de la malaria. *Riforma medica,* 1890, VII, p. 1502 et *Sicilia medica,* 1891. — Zéri. L'eau potable et la malaria. *Ann. d. Ist. d'ig. sper. d. Univ. di Roma,* 1890, II, p. 123.

Recherches sur les parasites du paludisme et en particulier sur l'hématozoaire du paludisme.

Mitchell (J. K). On the cryptogamous origin of malarious and epidemic fevers. Philadelphie, 1849. — Mühry. Die geographischen Verhältnisse, etc. Ch. VI. — Hammond (W. A.). A Treatise on Hygiene. Philadelphie, 1863. — Lemaire (J.). Acad. des Sciences, 17 août 1864. — Binz. Max Schultze's Archiv. 1867 et Pharmakologische Studien über China, Virchow's Archiv. 1869. — Salisbury. *The american Journ. of the Med.*

Sc. Janvier 1866. Trad. in *Revue Scientif.* 6 novembre 1869. — Wood. *Amer. Journ. of. Med. Sc.* 1868. — Massy. *Army med. Report*, 1865. — Balestra. Congrès méd. de Florence, 1869 et Acad. des Sciences, 18 juillet 1870. — Selmi. Congrès de Florence, 1869. — Cunningham. Microscop. examination of air. Calcutta, 1872. — Magnin. Recherches géologiques, botaniques et statistiques sur l'impaludisme dans les Dombes. Th. Paris, 1876. — Corre. *Arch. de Méd. Navale*, 1877, p. 450. — Eklund. Note sur le miasme palustre. *Archives de Méd. Navale*, 1878. — Griffini. *Bullettino Crittogamico*, 1874. — Lanzi et Terrigi. Accad. med. di Roma 1876. — Klebs et Tommasi Crudeli. Reale Accad. dei Lincei. Juin 1879, et *Arch. f. experim. Pathologie.* 1er Juillet 1879. — Tommasi Crudeli. *The Practitioner.* Novembre 1880. — Cuboni et E. Marchiafava. *Archiv. f. experim. Path. u. Pharmak.* T. XIII, p. 265. — A. Laveran. Communications relatives aux parasites du sang dans le paludisme : Acad. de médecine, 23 nov. et 28 déc. 1880, 25 oct. 1881. Acad. des Sciences, 24 oct. 1881 et 23 oct. 1882. Soc. méd. des hôpitaux, 24 déc. 1880, 28 avril 1882. — Du Même. Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. Paris, 1881. — Du Même. Même sujet. *Revue Scientifique.* 29 avril 1882. — Du Même. Traité des fièvres palustres. Paris, 1884. — E. Richard. Des parasites de l'impaludisme. Acad. des Sc., 20 février 1882 et *Revue Scientifique,* 1883, p. 113. — E. Marchiafava et A. Celli. Sulle alterazioni dei globuli rossi nella infezione da malaria.

Reale Accad. dei Lincei, Roma, 1884. — A. Laveran. Du paludisme et de ses microbes. Soc. méd. des hôpitaux. Séance du 24 juillet 1885. — E. Marchiafava et A. Celli. Nuove Ricerche sulla infezione malarica. *Annali di agricoltura*, Roma, et *Fortschritte der Medicin*, 1885. — E. Marchiafava et A. Celli. Studi ulteriori sulla infezione malarica. *Annali di agricoltura*, 1886. — G. Sternberg. The malarial germ of Laveran. *The Medical Record*. New-York, n[os] du 1[er] et du 8 mai 1886. — Golgi. Sull'infezione malarica. *Archivio per le scienze mediche*, T. X, n[o] 4. — Councilman. Sur certains éléments trouvés dans le sang des sujets atteints de fièvre intermittente, in *Assoc. of Americ. Physic.*, 18 juin, et *Maryland Med. Journ.*, octobre. 1886. — Metchnikoff. *Centralblatt f. Bakter.*, n[o] 21, 1886. — E. Marchiafava et A. Celli. Sulla infezione malarica, *Atti della R. Accad. med. di Roma*, 1887 et *Arch. italiennes de biologie*, 1888, T. IX, fasc. 3. — E. Marchiafava et A. Celli. Hémosplasmodie malarique. Assoc. méd. italienne. Session de Pavie, 1887. — Metchnikoff. Etude sur les affections malariennes. *Russkaïa med.*, 1887. — E. Maurel. Recherches microscopiques sur l'étiologie du paludisme, 1887. — Councilman. Nouvelles observations sur l'état du sang dans les fièvres malariales. *Med. News*, 1887. — Councilman. Recherches complémentaires sur le germe de la malaria de Laveran. Communication à la réunion annuelle de la Société pathologique de Philadelphie, 1887. — A. Laveran. Les Hématozoaires du paludisme.

Ann. de l'Institut Pasteur, 25 juin 1887. — W. Osler. Communic. à la Soc. pathol. de Philadelphie. *The British med. Journ.*, 1887, p. 556. Analyse in *Semaine médicale*, 1887, p. 27. — Pfeiffer. *Centralblatt f. Bakter.* 1887. — Cohn. *Même recueil*, n° 12, 1887. — Tommasi Crudeli. *Deutsche med. Wochensch.*, novembre 1887. — Danilewsky. Matériaux pour servir à la parasitologie du sang. *Arch. slaves de biologie.* 1886-1887. — Du même. Contribution à la question de l'identité des parasites pathogènes du sang chez l'homme avec les hématozoaires chez les animaux sains. *Centralbl. f. med. Wiss.* 1886-1887. — Du même. Recherches sur la parasitologie comparée du sang. Zooparasites du sang des oiseaux. Kharkov, 1888 (ouvrage publié en langue russe). — B. James. The micro-organisms of malaria. Communic. à la Société pathol. de New-York, 25 janv. *The medic. Record.* p. 269, 1888. — A. Laveran. Des hématozoaires du paludisme. Revue critique. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1888. — Schiavuzzi. Untersuchungen über die Malaria in Polen. *München. med. Woch.*, n° 24 et *Beiträge zur Biologie der Pflanzen.* Breslau, 1888. — E. Marchiafava et A. Celli. *Arch. per le scienze mediche*, T. XI et *Archives italiennes de biologie*, 1888. — Councilman. Neuere Untersuchungen über Laveran's Organismus der Malaria. *Fortschritte der Medicin*, n°s 12 et 13, 1888. — Vandyke Carter. Note on some aspects an relations of the Blood-Organisms in Ague. *Scientif. Mem. by Med. Offic. of the Army of India.* Anal. *in the Lancet*, 16 juin, p. 1201, 1888. —

C. Golgi. Il fagocitismo nell'infezione malarica. Communic. à la Société méd.-chirg. de Pavie, 19 mai. *Riforma medica*, mai 1888. — Evans. Etat du sang dans les fièvres intermittentes. Soc. clinique de Londres. Analyse in *Bulletin méd.*, p. 608, 1888. — A. Cattaneo et A. Monti. Les Parasites du paludisme et les altérations dégénératives des globules rouges. Communic. au douzième congrès médical de Pavie, et *Archiv. per le scienze mediche*, T. XII, 1888. — A. Celli et G. Guarnieri. Sur la structure intime du plasmodium malariæ. *Riforma medica*, 7 septembre et 12 octobre 1888. — N.-A. Sacharoff. Recherches sur le parasite de la fièvre palustre, *C. r. des séances de la société méd. de Tiflis. Centralbl. f. Bakteriol.*, 1889, p. 452 et *Arch. de méd. expérim.*, 1er mai 1889. — Du même. Sur l'analogie du parasite de la fièvre intermittente avec celui de la fièvre récurrente. *C. r. des séances de la Soc. de médecine de Tiflis.* n° 11, *Centralbl. f. Bakteriol.*, 1889, et *Arch. de méd. expér.*, mai 1889, p. 482. — Chenzinski (Odessa), Zur Lehre über den Mikroorganismus der Malaria-fiebers. *Centralblatt f. Bakteriol.*, 1888. Bd. III. — Soulié. Etiologie du paludisme. Communication à la Société de biologie. *C. r. de la Société de biologie*, 1888, p. 766. — Chalachnikov. Recherches sur les parasites du sang chez les animaux à sang froid et à sang chaud (en langue russe). Kharkov, 1888. — Danilewsky. Nouvelles recherches sur les parasites du sang des oiseaux. Kharkov, 1889. — Du même. Recherches sur les hématozoaires des

tortues. Kharkov, 1889. — G. Golgi. Intorno al preteso bacillus malariæ di Klebs, Tommasi Crudeli e Schiavuzzi. Torino, 1889. — Du même. Sur le développement des parasites du paludisme dans la fièvre tierce. *Fortschr. der Med.*, 3, et *Arch. per le scienze mediche*, T. XIII, p. 173, 1889. — A. Celli et G. Guarnieri. Sull'etiologia dell'infezione malarica. *Ann. di agricoltura*, 1889. — Pietro Canalis. Sopra il ciclo evolutivo delle forme semilunari di Laveran et sulle febbri malariche irregolari e perniciose che da esse dipendono. Roma, 1889. — Chenzinsky. Contribution à l'étude des micro-organismes du paludisme. Th. de doctorat. Odessa, 1889. — T. Gualdi et E. Antolisei. Due casi di febbre malarica sperimentale. *Accad. med. di Roma.* Anno XV (1888-1889) fasc. VI. — Tomas Coronado. Cuerpos de Laveran. Microbios del Paludismo. *Cronica medico-quirurgica de la Habana*, nº 10, 1889. — C. Golgi. Communication sur les fièvres intermittentes à long intervalle. Soc. médico-chirurgic. de Pavie, 6 avril 1889. — Du même. Sur l'étiologie du paludisme. Association médicale Italienne. Congrès de Padoue, 1889. — Pietro Canalis. Studi sulla infezione malarica. Sulla varieta parassitaria delle forme semilunari di Laveran, Torino, 1889, et *Giornale medico del esercito e della marina*, décembre, 1889. — A. Celli. Dei protisti citofagi. *Riforma medica.* Mai 1889. — E. Marchiafava et A. Celli. Sulle febbri malariche predominante nell' estate e nell' autunno in Roma. *Riforma medica*, 13 septembre 1889, et *Atti*

della R. Accad. med. di Roma. Anno XVI, vol. V. série 2. — R. Feletti et B. Grassi. Sui parassiti della malaria. Cattania, 22 décembre 1889. — E. Antolisei et A. Angelini. Due altre casi di febbre malarica sperimentale. *Riforma medica.* Septembre, 1889. — T. Gualdi et E. Antolisei. Una quartana sperimentale. *Riforma medica,* novembre 1889. — T. Gualdi et E. Antolisei. Inoculazione delle forme semilunari di Laveran. *Riforma medica,* novembre 1889. — Paltauf et Kahler. Communic. à la Société des médecins de Vienne, 20 décembre 1889. *Semaine médicale,* 1890, p. 8. — N.-A. Sacharoff. *Le Paludisme sur le chemin de fer de Transcaucasie.* Tiflis, 1889. — W. Osler. Valeur de l'organisme de Laveran dans le diagnostic de la malaria. *John's Hopkins Hosp. Bull.,* nº 1, 1889-1890. — A. Celli et E. Marchiafava. Intorno a recenti lavori sulla natura della causa della malaria. *Bollettino della R. Accad. med. di Roma.,* 1889-1890. Anno XV. fascicolo II. — F. Plehn. Beitrag zur Lehre der Malariainfection. *Zeitschrift für Hygiene,* p. 78, 1890. — Du même. Communic. à la Société de médecine de Berlin,5 mars,et *Berlin. Klin. Wochensch.* 31 mars 1890.— R. V. Jaksch. Ueber Malariaplasmodien. *Prager med. Wochenschrift,* 4, 1890. — Pietro Canalis. Contributo alla storia degli studi moderni sulla infezione malaria. *Spallanzani,* 1890. — Du même. Intorno a recenti lavori sui parassiti della malaria. Lettera al Presidente della R. Accad. Med. di Roma, 1890. — Du même. Étude sur l'infection palustre. *Fortschr. der*

Medicin, nos 8 et 9, p. 285, 325, 1890. — R. Feletti et B. Grassi. Sui parassiti della malaria. *Riforma medica*, Mars 1890. — Soulié. Sur l'hématozoaire du paludisme. *Bullet. méd. de l'Algérie*, p. 228, 1890. — E. Antolisei. L'Ematozoa della quartana. *Riforma medica*. Janvier 1890. — E. Antolisei et A. Angelini. Osservazioni sopra alcuni casi d'infezione malarica con forme semilunari. *Archivio italiano di clinica medica*, 1890. — E. Antolisei. Sull' ematozoo della terzana. *Riforma medica*, Janvier 1890. — E. Antolisei et A. Angelini. Nota sul ciclo biologico dell'ematozoo falciforme. *Riforma medica*. Mars 1890. — Bamberger. De la plasmodie de la malaria. Société des médecins de Vienne. 2 mai 1890. — A. Celli et E. Marchiafava. Sulle febbri predominanti nell' estate e nell' autunno in Roma. *Arch. per le scienze mediche di Bizzozero*, t. XIV, p. 117 (avec une planche), 1890. — E. Antolisei. Considerazioni intorno alla classificazione dei parassiti della malaria. *Riforma medica*, avril 1890. — A. Valenti. Etiologia e patogenesi della melanemia e della infezione malarica. *Gaz. med. di Roma*, 1890. — A. Laveran. Au sujet de l'hématozoaire du paludisme et de son évolution. Soc. de biologie, 21 juin 1890. *Comptes rendus*, p. 374. — C. Terni et G. Giardina. Sulle febbri irregolari da malaria. *Rivista d'igiene e sanita pubblica*, 16 mai 1890. — Paltauf. Étiologie de la fièvre intermittente. *Wiener med. Wochensch.*, 1890. — Dock. Étude sur l'étiologie de l'infection malarienne et des hématozoaires de Laveran. *Med. News*, 19 juillet 1890.

— A. Laveran. Des hématozoaires voisins de ceux du paludisme observés chez les oiseaux. Soc. de biologie, 5 juillet 1890. *Bulletin*, p. 422. — Tomas V. Coronado. El microbio de la malaria. *Cronica medico-quirurgica de la Habana*, 1890, nº 6, p. 287. — Quincke. Sur l'examen du sang dans le paludisme, Kiel, 1890, et *Mitth. d. Verein. Schleswig-Holst. Aerzte*, nº 4. — Pfeiffer. Les Protozoaires pathogènes. Iéna, 1890. — C. Golgi. Représentation photographique du développement des parasites de l'infection paludéenne. Congrès de Berlin, 1890. — A. Bignami. Recherches sur l'anatomie pathologique des fièvres pernicieuses. *Atti della R. Accad. med. di Roma*. Anno XVI, T. V. — A. Celli et E. Marchiafava. Il reperto del sangue nelle febbri malariche invernali. *R. Accad. med. di Roma*. Anno XVI (1889-1890), fascicolo VI. — Dolega. Étiologie de la malaria, IXe congrès de médecine interne de Vienne, 18 avril 1890. — Du même. État du sang dans la Malaria. *Fortsc. der Med.*, 15 octobre 1890. — C. Golgi. Sur le cycle évolutif des parasites malariques dans la fièvre tierce. *Arch. italiennes de biologie*, T. XIV, fasc. I-II. — B. Grassi et R. Feletti. Di un'ameba che si trova in vita libera e che potrebbe rapportarsi ai parassiti malarici. Juin 1890. — C. Golgi. Sur les fièvres intermittentes malariques à longs intervalles. *Arch. italiennes de biologie*, 1890, T. XIV, fasc. I-II. — A. Laveran. De l'examen du sang au point de vue de la recherche de l'hématozoaire du paludisme. Soc. méd. des hôpitaux. 28 novembre 1890. — Danilewsky. Sur les mi-

crobes de l'infection malarique aiguë et chronique chez les oiseaux et chez l'homme. *Ann. de l'Institut Pasteur*, nº de décembre 1890. — ROMANOWSKY. Sur la structure des parasites du paludisme. *Wratsch*, 1890, nº 52, p. 1171. — B. GRASSI et R. FELETTI. Les Parasites du paludisme chez les oiseaux. *Bulletin mensuel de l'Acad. des sc. naturelles de Catane*, 23 mars 1890. — DANILEWSKY. Développement des parasites malariques dans les leucocytes des oiseaux. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1890, p. 427. — B. GRASSI et R. FELETTI. Ancora sui parassiti degli uccelli. *Bull. de l'Acad. des sc. nat. de Catane*, juin 1890. — G. BASTIANELLI et A. BIGNAMI. *Riforma medica*, Juin et Octobre 1890. — DANILEWSKY. Ueber den Polymitus malariae. *Centralbl. f. Bakter. u. Parasitenkunde*, 1891. — A. CELLI et F. SANFELICE. Sur les parasites du globule rouge chez l'homme et chez les animaux. *Ann. dell' Istituto d'Igiene sperimentale dell' Universita di Roma*, 1891. — A. LAVERAN. Sur des hématozoaires de l'alouette voisins de ceux du paludisme. *Soc. de biologie*, 23 mai 1891. — C. GOLGI. *Zeitsch. f. Hyg.* X, 1, 1891. — HOCHSINGER. De la malaria chez les nourrissons. *Wien. med. Presse*, 1891, nº 17 p. 657. — E. DI MATTEI. Contrib. à l'étude expérimentale du paludisme chez l'homme et chez les animaux. *Riforma medica*, 30 mai 1891. — G. DOCK. Les parasites du sang dans la fièvre palustre des tropiques. *Forsch. der medicin* 1891, t. IX, p. 187, et *The medical News*, 30 Mai et 6 Juin 1891.— SACHAROF. Recherches sur le parasite des

fièvres palustres irrégulières. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1891, p. 445. — A. Laveran. De l'étiologie du paludisme. *Congrés d'hygiéne de Londres.* Août 1891. — Celli. Communic. sur le même sujet. — J. Mannaberg. Morphologie et biologie des plasmodies de la fièvre tierce. *Centralblatt f. Klin. med.* 1891, nº 27. — T. Coronado. L'hématozoaire du paludisme au point de vue clinique. *Revista de Ciencias medicas.* Habana, 20 août 1891. — Romanowsky. Th. de doctorat, Pétersbourg, 1891. — Gabritchewsky. Esquisse d'une morphologie normale et pathologique du sang. Moscou, 1891. — B. Grassi et R. Feletti. Weiteres zur Malariafrage. *Centralbl. f. Bakter.* 1891, T. X, nºs 14, 15, 16. — A. Laveran. Des hématozoaires des oiseaux. Soc. de biologie, 21 Nov. 1891. — Danilewsky. Contrib. à l'étude de la microbiose malarique. *Ann. de l'Institut Pasteur,* 1891, p. 758. — O. Barbacci. *Centralbl. J. Allgem. Pathologie* Iena 1892 (revue critique). — G. Bein. *Charité annalen* 1891 et Soc. de méd. interne de Berlin, 21 mars 1892. — H. Vincent, Arnaud. Sur l'hématozoaire du paludisme. Soc. de biologie, 26 mars et 2 avril 1892.

Inoculation du paludisme. — Dochmann. *Virchow's u. Hirsch' s Jahresb.* 1880. — C. Gehrardt. *Zeitsch. f. Klin. med.* Bd. VII, p. 372. — Mariotti et Ciarocchi. *Lo Sperimentale,* 1884. T. LIV, fasc. XII. — Marchiafava et Celli. *Annali di agricoltura,* 1885. — Chassin. *Th. Paris*, 1885. — T. Gualdi et Antolisei. *Acad. de Mé-*

decine, *Rome*, 1889. — ANTOLISEI, GUALDI et ANGELINI. *Riforma medica*, 1889. — DI MATTEI. *Riforma medica*. 30 Mai, 1891. ANGELINI. *Riforma medica*, décembre 1891.

Formes Cliniques. – *Thermométrie.* — GAVARRET. Recherches sur la température dans la fièvre intermittente. *Journal l'Expérience*, 1839. — MICHAËL. *Archiv. f. physiol. Heilk.* 1856, T. XV. p. 39. — WUNDERLICH. De la température dans les maladies. Trad. Fr. 1872, p. 424. — LORAIN. Etudes de médecine clinique, T. II, p. 5. — GUÉGUEN. Etude sur la température dans les fièvres intermittentes et les fièvres éphémères. Paris, 1878. — CATRIN. Thermométrie clinique. Le pronostic des fièvres palustres. *Gaz. hebdom.*, 1886 p. 472.

Accidents pernicieux, fièvre bilieuse hématurique. — PELLARIN. De la fièvre bilieuse hématurique. *Arch. de Méd. Navale*, 1865 et 1876. — BARTHÉLEMY BENOIT. Même sujet. *Même Recueil*, 1865. — CHABERT. Même sujet. Th. Montpellier, 1866. — BOURSE. Même sujet. Th. Montpellier, 1868. — DISSER, SEREZ. Même sujet. Th. Montpellier, 1868. — LARTIGUE. Même sujet *Arch. de Méd. Navale*, 1870. — FONCERVINES. Même sujet. Th. Paris, 1873. — BERENGER-FÉRAUD. Même sujet. Paris, 1874. — LE ROY DE MERICOURT. Même sujet. *Arch. de Méd. Navale*, 1875. — ROUX. Même sujet. Th. Montpellier, 1876. — LOUVET, De l'hématurie et de l'hémaphéisme dans la fièvre ictéro-héma-

turique. *Arch. de Méd. Nav.* 1876. — GUILLAUD. De l'urémie dans la fièvre bilieuse hématurique. *Même Recueil,* 1877. — CORRE. Démonstration spectroscopique de la présence du sang dans la fièvre bilieuse hématurique. *Même Recueil*, 1878. — BERENGER FÉRAUD. De la fièvre bilieuse inflammatoire. Paris, 1878. — DARIUS SEVÈRE. Même sujet. Th. Bordeaux, 1888-1889.—

Accès pernic, cholérique. — LINQUETTE. Une année en Cochinchine. *Rec. Mém. Méd. Milit.*, 1864.— DIDIOT. Relation de la campagne de Cochinchine. *Même Recueil*, 1865. — LIBERMANN. Des fièvres pernicieuses de la Cochinchine. *Même Recueil*, 1867. — FOURNIER. Même sujet. Th. Montpellier, 1866. — MORANI. Même sujet. Th. Montpellier, 1868. — JOUSSET. De la fièvre pernicieuse à forme dysentérique. Th. Paris, 1872. — BOINET. De l'accès pernicieux cholériforme au Tonkin. *Revue de Médecine*, 1890, p. 832.

Accès algide — NAPIAS. Essai sur la fièvre pernic, algide. Th. Paris, 1870. — AUGIER. Contrib. à l'étude des accès pernicieux algides. Th. Bordeaux, 1887.

Accès épileptiforme, apoplectiforme. — FALLIER. Accès pernicieux à forme encéphalique. *Arch. de Méd. navale*. 1865. — BLANC. De l'accès pernicieux apoplectiforme. *Arch. de Méd. Milit*, 1887, T. IX, p. 451. — REYNAUD. Paludisme, accès épileptiformes. *Arch. de Méd. navale*, 1888, p. 5.

Rate. Signes fournis par l'examen de la rate

et complications. — E. Collin. Des ruptures de la rate. *Rec. Mém. Méd. Milit*, 1855. — Quod. Même sujet. *Marseille médical*, 20 nov. 1875. — Mallet. Des abcès de la rate. *Rec. Mém. Méd. Milit.*, 1859. — E. Collin. Même sujet. *Même Recueil*, 1860. — Villemin. Même sujet. *Même recueil*, 1880. — Doué. Même sujet. *Arch. de Méd. navale*, 1882, p. 478. — Soulez. Des déplacements de la rate. Congrès de Blois pour l'avancement des sciences. Septembre, 1884. — Faunce. Rupture de la rate. *The British Med. Journ.* 1886, II, p. 412. — Boutfeu. Abcès de la rate. *Arch. Med. Belges*, 1888, p. 224. — Fassina. Des abcès de la rate. Th. Paris, 1889. — P. Fabre. De la Splénalgie dans les fièvres intermittentes. *Gaz. méd. de Paris*, 15 août 1885. — Maissurianz. Sur l'existence d'un souffle splénique dans la f. interm. *Petersb. med. Wochensch.* 1884, n° 52. — R. Leudet. Contrib. à l'étude du souffle splénique. *Revue de médecine*, 1890, p. 868.

Pneumonie palustre. — Catteloup. De la pneumonie d'Afrique *Rec. Mém. méd. Milit.*, 1853. — Frison. De la fièvre rémittente pneumonique. *Même Recueil.* Août 1866. — Du même. Des manifestations variées du paludisme au point de vue de l'étiologie. *Même Recueil*, 1870. — Cras. Fièvre pernicieuse pneumonique. *Arch. de Méd. navale*, 1864. — Cornibert. Essai sur la fièvre pernicieuse pneumonique. Th. Paris, 1872. — Armaingaud. Pneumonies et fièvres intermittentes pneumoniques. Bordeaux, 1872. — Grasset. Th. Montpellier,

1873. — ESTRADE. Contrib. à l'étude de la fièvre palustre à détermination pneumonique. Th. Bordeaux, 1888-1889.

Complications rénales. Urines.— E. CALMETTE. Des néphrites intermittentes. *Rec. Mém. Méd. Milit.* 1880, p. 68. — DE BRUN. Albuminuries palustres. *Semaine médicale*, 30 mars 1887. — VERNEUIL. Glycosurie et paludisme. Académie de Médecine, 1881 et *Gazette Hebdom.*, 1882. — LE ROY DE MÉRICOURT. Même sujet. Acad. de Méd. 1881. — SOREL. Même sujet. *Gaz. Hebdom.*, 1882. — BOUCHARD. Glycosurie et polyurie dans le paludisme. Présentation d'un travail de M. MOSSÉ de Montpellier. Acad. de Méd., 2 octobre 1888. — JACCOUD. Rapport entre l'excrétion de l'urée et l'apparition des accès de fièvre interm. *Gaz. méd. de Paris*, 1888, p. 133. — BROUSSE. Recherches sur la toxicité urinaire dans le paludisme. Soc. de méd. et de chir. pratiques de Montpellier, 14 mai 1890. — ROQUE et G. LEMOINE. Même sujet. *Revue de Médecine*, 1890 p. 926.

Complications nerveuses. (Névralgies, paralysies, asphyxie locale des extrémités, etc.)... OURADOU. Des paralysies dans la fièvre intermit. Th. Paris, 1851. — BOISSEAU. Aphasie transitoire liée à des accès de fièvre int. *Gaz. hebdom. de méd. et de chir.*, 1871. — GRASSET. Manifestations hémiplégiques de l'intoxic. palud. *Montpellier méd.*, 1876. — VINCENT.

Des paralysies dans la f. int. Th. Montpellier, 1878. — Landouzy. Des paralysies dans les maladies aiguës. Th. d'agrég. Paris, 1880, p. 159. — Suckling. De la paraplégie paludéenne. *Brain*, 1888. — Sacchi. Paralysies par impaludisme, *Rivista Ven. d. Sc. med.* Anal. *in Bulletin médical*, 21 octobre, 1888. — E. Boinet et Salebert. Des troubles moteurs dans l'impaludisme. *Revue de Médecine*, 1889, p. 933. — A. Torti et A. Angelini. Paludisme chronique avec symptômes de la sclérose en plaques. *Riforma medica.* Juin 1891. — Rey. Rapports de la maladie de Raynaud avec le paludisme. *Arch. de Méd. nav.* 1869, T. XII, p. 211. — Marroin. Même sujet, *Même Recueil*, 1870, T. XIII, p. 344. -- Moty. De la gangrène dans les fièvres intermittentes, *Gazette des hôp.*, 1874. p. 372. — Calmette. Même sujet. *Rec. Mém. Méd. Milit.*, 1877, p. 24. — Moursou. Etude clinique sur l'asphyxie locale des extrémités. *Arch. de Méd. nav.* 1880. — Verneuil et Petit. Même sujet. *Revue de Chirurgie*, 1883. — Boutin. Gangrène palustre. *Arch. de Méd. navale*, 1884, p. 343. — Blanc. Contrib. à l'étude de la gangrène palustre. *Arch. de Méd. Milit.*, 1885, T. VI, p. 337. — Blaise et Sarda. Même sujet. *Montpellier Médical*, 1888. — A. Laveran. Téphromyélite antérieure aiguë. *Médecine moderne*, 1892.

Complications du côté des organes des sens. — Ferreri. Des lésions de l'oreille dues au paludisme. *Sperimentale*, 1886, p. 610. — C. L. Weich. Même sujet.

Th. Zurich, 1886. — Poncet. Rétino-choroïdite palustre. *Société de biologie*, 27 Juillet 1878. — Teillais. De l'amblyopie par intoxic. palud. *Journ. de méd. de l'Ouest*, 1886, p. 163. — Lopez y Veitia. Des hémorrhagies rétiniennes d'origine palustre. Th. Havane, *Rec. d'ophtalmologie*, 1888, 12. — Sulzer. Altérations de la vue produites par le paludisme. *Ann. d'oculistique*, 1890, T. CIV, p. 178.

Orchite palustre. — Girerd. Des manifestations du paludisme sur les organes génitaux de l'homme. Paris, 1884. — Bertholon. De l'orchite paludéenne. *Arch. de Méd. Milit.*, 1886, t. VIII, p. 305. — Schmit. Même sujet. *Même Recueil*, 1887, T. IX, p. 231. — Calmette. Même sujet, *Même Recueil*, 1888. — Hublé. Même sujet. Assoc. fr. pour l'avancement des sciences Oran, 1888. — Charvot. Même sujet. *Revue de chirurgie*, T. VIII, 1888. — Malinas. Même sujet. *Arch. de Méd. Milit.*, 1889, T. XIII, p. 361. — Coronado. Même sujet. *Cron. méd. chir. de la Havane*, 1889, XV, p. 337.

Paludisme et maladies du cœur ou des vaisseaux. — Duroziez. *Gaz. des hôp.*, 1870. — Lancereaux. *Archiv. gén. de Méd.* 1873, T. XXI, p. 672. — Rauzier. De certaines localisations cardiaques de l'impaludisme aigu. *Revue de Médecine*, 1890, p. 486. — Rigollet. De la phlébite paludéenne. Th. Bordeaux, 1891.

Autres complications et formes anormales. — Otis Mangon. Traité des hémorrhagies paludéennes, 1886. — Dusault. Recherches sur les hémorrhagies primitives d'origine paludéenne. Th. Montpellier, 1887. — A. Tartenson. Traité clin. des fièvres larvées, 4e édit. Paris, 1887. — Garnier. Des manifestations gastriques et gastro-intestinales du paludisme. Th. Bordeaux, 1888-89. — Piron. Des myosites suppurées et du paludisme. Th. Bordeaux, 1887. — Boïcesco. De l'érythème noueux palustre. *Arch. roumaines de Méd. et de chir.* 1889. — Moncorvo. Même sujet, 1890.

Paludisme et fièvre typhoïde. — Netter. Note sur la fièvre typhoïde en Algérie. *Rec. Mém. Méd. Milit.*, 1855. — Masse. Même sujet. *Même Recueil*, 1866. — V. Frison. Même sujet. *Même Recueil*, 1867. — Arnould et Kelsch. Même sujet. *Même Recueil*, 1868. — E. Alix. Observations médicales en Algérie. Paris, 1869. — J. Périer. De la fièvre typhoïde en Algérie. Soc. de méd. d'Alger, 1867. — L. Colin. De la fièvre typhoïde palustre. *Arch. gén. de Médecine.* Mars et Avril. 1878. — Dupont. De la fièvre typh. et de la fièvre rémittente dans la zone torride. *Arch. de Méd. nav.*, 1878. — Torres Homen. Fièvre rémittente palud. typhoïde. *Arch. de Méd. nav.*, 1879. — J. Moursou. Sur la complic. palud. dans quelques intoxications. *Arch. de Méd. navale*, T. XLVII et XLVIII. — Cahn. De la marche de la fièvre typhoïde chez les paludéens. Th. Paris, 1888.

Paludisme et tuberculose. — Boudin. De l'influence des localités marécageuses sur la fréquence et la marche de la phthisie. *Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég.*, 1846. — Masse. L'antagonisme entre le paludisme et la phthisie pulmonaire n'existe pas en Algérie. *Rec. Mém. Méd. Milit.*, 1868, 3e série, T. XX, p. 124. — L. Laveran. Article *Antagonisme* in *Dict. encyclop. des Sciences médicales.* — De Brun, Boussakis. Tuberculose et paludisme. *Congrès pour l'étude de la tuberculose.* Juillet 1888. — A. Martin. Du paludisme dans ses rapports avec la tuberculose. Th. Lyon, 1891.

Paludisme et Béribéri. — Gayet. Du Béribéri. *Arch. de Méd. nav.*, 1884, p. 258.

Paludisme au point de vue chirurgical. — Verneuil. Du paludisme considéré au point de vue chirurgical. Paris, 1883. — Good. De l'influence de l'impaludisme sur la marche et la guérison des plaies. Th. Bordeaux, 1888.

Anatomie pathologique. — *Mélanémie.* — Meckel. *Zeitsch. f. Psychiatr. v. Damerow* 1847 et *Deutsche Klinik*, 1850. — Virchow. *Arch. f. Pathol. Anat. v. Damerow*, 1878 et Pathol. cellulaire, Trad. fr. 1861, p. 184. — Heschl. Zeistsch. der Geselschaft der Aerzte. Wien, 1850. — Planer. *Même Recueil*, 1854. — Frerichs. Traité des maladies du foie.

Trad. fr., p. 493. — CHARCOT. *Gaz. hebdom. de méd. et de chir.*, 1857, p. 663. — B. BALL. Art. Mélanémie, in *Diction. encyclop. des Sc. med.* 1873. — ARNSTEIN DE KASAN. Bemerkungen über Melanemie, *Arch. de Virchow*, 1874. — HALLOPEAU. Art. Mélanémie in *Nouv. Diction. de méd. et de chir. pratiques*, 1876. — KELSCH. *Arch. de Physiologie*, 1875, p. 690 et 1876, p. 490, et *Arch. gén. de méd.*, nº d'octobre 1880.

Autres lésions. — VALLIN. Des altér. histol. du cœur et des muscles volontaires dans les fièvres pernic. et rémittentes. Paris, 1874. — LANCEREAUX. Altérations des reins, d'origine palustre. Atlas d'anatomie pathologique. — KIENER. Même sujet. Société de biologie, Juillet 1877 et *Tribune médicale*, 1877. — KELSCH et KIENER. Des affections paludéennes du foie. *Arch. de physiologie.* — A. LAVERAN. Cirrhose pulmonaire palustre. *Soc. méd. des hôp.* 26 décembre 1879. — VERON. Cirrhoses paludo-alcooliques. *Arch. gén. de médecine*, 1884, T. II, p. 308. — G. GUARNIERI. Altérations du foie dans le paludisme. Acad. de médecine de Rome, 1886-1887, — LANCEREAUX. Du paludisme. *Bulletin Médical*, 1891, p. 959. — SINGER. Lésions du système nerveux dans l'impaludisme. *Prag. med. Woch.*, 1887. — BOURRU. Lésions des centres nerveux d'origine palud. Acad. de méd., 25 octobre 1887.

Traitement. — BRIQUET. Traité thérapeutique du quinquina. Paris, 1855. — L. LAVERAN. Sur l'action

comparée du sulfate de quinine, du sulfate de cinchonine et du quinium dans le traitement des fièvres intermittentes d'Afrique. *Gaz. méd.* de Paris, 1856.— FLEURY. Traité pratique raisonné d'hydrothérapie. Paris, 1856. — MOUTARD-MARTIN. Sur la valeur du sulfate de cinchonine. *Mém. de l'Acad. de Médecine*, 1860, T. XXIV, p. 447. — SISTACH. Du traitement des fièvres palustres par l'acide arsénieux. *Rec. Mém. Méd. Milit.* 1861 et *Arch. gén. de médecine*, 1875. — TROUSSEAU et PIDOUX. Traité de thérapeutique, 8e édition. Paris, 1869, T. II, p. 483. — C. BINZ. *Centralbl. f. d. Med. Wissenschaften.* Berlin, 1867, S. 308. — DU MÊME. Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin, 1868, S. 26. — DELIOUX DE SAVIGNAC. Articles : Cinchonine et Quinine in *Diction. encyclop. des Sc. méd.* — DE WILLEBRAND. La médication iodée dans les fièvres palustres. *Arch. gén. médecine*, 1869, T. II, p. 46. — L. COLIN. Etude sur les sels de quinine. *Bullet. de thérapeutique*, 1872. — BRIQUET. Du sulfate de cinchonine. Académie de médecine. 1er octobre 1872. — BOCHEFONTAINE. Th. Paris, 1873 et Arch. de physiologie, 1873, 1re série, T. V. p. 390. — DUJARDIN-BEAUMETZ. Leçons de clinique thérapeutique, T. III, p. 695. — ANTONESCU. Du salicylate de quinine. Th. Paris, 1877. — MAILLOT. Consid. gén. sur l'état sanitaire de la garnison de Bône de 1832 à 1881. *Gaz. des hôp.* 1884, p. 266 et 275. — DU MÊME. Mon dernier mot sur les fièvres de l'Algérie. *Même Recueil*, 1884, p. 897, 1033-1057. — MARTY. Contrib. à l'étude du sulfate de cin-

chonine. *Bullet. gén. de thérap.*, 1884, p. 355. — Dieulafoy. Fièvre int. tierce. Traitement par les injections sous-cutanées d'acide phénique. Soc. méd. des hôp., 1884, Bulletin, p. 331. — P. Vigier. Du lactate de quinine. *Gaz. hebdom.* 1885, p. 83. — E. Le Juge de Segrais. Etude sur la cinchonidine et ses sels comme succédanés de la quinine. *Arch. gén. de méd.* 1886, T. II, p. 420. — Antony. De l'antipyrine dans les formes continues de l'intoxication malarienne, *Arch. de Méd. Milit.*, 1887, T. X, p. 21. — De Brun. Action thérapeutique du sulfate de cinchonidine. *Revue de médecine*, 10 sept. 1890. — Binz. Das Chinin. *Vorlesungen über Pharmakologie*, 2 Aufl. 1891, p. 546. — Du même. Ueber Chinin und die malariamöbe. *Berliner klinische Wochensch.* 1891, nº 43.

Injections hypodermiques des sels de quinine. — Arnould. Bullet. de thérap., 1865. — Borius. *Arch. de Méd. nav.*, 1869. — Vinson. *Gaz. hebdom.*, 16 oct. 1874. — Gubler, Feréol. Soc. de thérap. 12 janv. 1876. — Dziewonski. Etude clin. sur les injections hypod. de bromhydrate et de sulfovinate de quinine, Th. Paris, 1878. — Jaillard. Du sulfovinate de quinine au point de vue de la méthode hypod. *Rec. Mém. Méd. Milit.*, 1878, p. 607. — Boymond, Vigier, Marty. Société de pharmacie de Paris. *Bullet. méd.*, 1887, nº 12. — De Beurmann et Villejean. Des injections hypodermiques de quinine. *Bullet. gén. de thérap.*, 1888, p. 193 et 261, et *Tribune Médicale*, 18 septembre 1890. — Pasquier.

De l'emploi du bichlorhydrate de quinine pour les injections hypod. Th. Paris, 1889. — KOBNER. Même sujet. *Bullet. gén. de thérap.*, 1890, p. 506.

Injections intra-veineuses. — BACCELLI. Des injections intra-veineuses des sels de quinine dans l'infection malarique. *Riforma Medica.* Janvier 1890 et *Gazz. degli ospitali*, février 1890, nº 12.

Accidents produits par la quinine, hémoglobinurie, etc. — TROUSSEAU et PIDOUX. Traité de thérapeutique, 8e édit. T. II, p. 487. — TOMASELLI. *Rivista clinica di Bologna*, 1878, p. 119. — UGHETTI. *Lo Sperim.*, 1878. — KARAMITZAS. *Bullet. gén. de thérap.*, 1879, 30 juillet. — BAILLS. Deux cas d'empoisonnement par le sulfate de quinine, *Arch. de Méd. Milit.*, 1881, T. VI, p. 320. — FLOYER. *British med. Journ.* 1886. — RIZU. *Bullet. de la Soc. des méd. et naturalistes de Jassy*, 1887. — KOBNER. *Bullet. gén. de thérap.* 1890, p. 506. — PISPIRIS. *Galenos.* Athènes, 1888. — PAMPOUKIS et CHOMATIANOS. Rech. clinique et expérim. sur l'hémoglobinurie quinique. *Progrès médical*, 1888. — TOMASELLI. Sur l'intoxication quinique. Congrès de la Soc. Italienne de médecine interne. Rome, 20 octobre, 1888. — SPYRIDON CANELLIS. *Arch. de Méd. navale*, 1888, p. 476. — PASQUALE MUSCATO. *Gazz. degli ospitali*, 1890, nos 17-19. — ROSENBUSCH. *Wien. mediz. Presse*, 13 Avril 1890.

Ambliopie quinique. — Galezowski. *Journ. de Méd. pratique*, 1878. — Bergmeister. *Semaine méd.*, 1886. — Uhthoff. *Même journ.*, 1890, p. 195. — Browne. *Annales d'oculistique*, 1887, T. XCVIII, p. 47. — Nettleshipp, Angelucci. *Même journ.*, 1888, T. XCIX, p. 157 et 170. — Tiffany, Atkinson, *Même journ.*, 1890, T. CIII ; p. 297 et 298. — Geschwind. *Archives de Méd. Milit.*, 1892 T. XIX, p. 43.

Médications préventives par la quinine et l'arsenic. — Van Buren. Rapport à la Commission sanitaire des Etats-Unis, in Essais d'hygiène et de thérap. milit., par Evans. Paris, 1865. — Jilek de Pola. *Wochenbl. der Gesellsch. d. Wien. Aertz.* 1870, nº 17. — Thorel. Notes médicales du voyage d'exploration du Mékong. Th. Paris, 1870. — The medic. and Surg. History of the War of Rebellion, 1888, T. I, p. 111-166. — Bizardel. De la quinine comme prophylactique du paludisme. Th. Paris, 1888. — Grœser. *Berlin. klin. Wochensch.* 1888, 42, p. 845 et 1889, 53, p. 1065. — Longuet. La prophylaxie de la fièvre intermittente par la quinine. *Semaine médicale*, 1891, p. 5. — Tommasi Crudeli. Rapport présenté au ministre de l'agriculture. Rome, 18 mars, 1883. — Résultats d'expériences faites dans l'armée italienne sur l'emploi de l'arsenic. *Journ. Italien de Méd. Milit.*, 1886, p. 42.

Assainissement des localités. — Ramel. *Revue*

maritime et commerciale, 1861. — REGULUS CARLOTTI. Du mauvais air en Corse. Ajaccio, 1869. — ORTAL. De l'eucalyptus. Th. Paris, 1874. — GIMBERT (de Cannes). *Gaz. hebdom.*, 1875, p. 340. — TORELLI. Rapport au Sénat Italien sur l'amélioration des régions où règne la malaria, 1880. — D'ABBADIE. De l'influence des soufrières sur le paludisme. Communic. à l'Acad. des sciences, 18 sept. 1882. — CHANNING. Etiologie et prophylaxie de la malaria. *Gaz. méd. de l'Algérie*, 30 avril 1884. — DUJARDIN BEAUMETZ. Article Eucalyptus, in *Diction. de thérapeutique.*— RIVIÈRE, MICHON. Discussion au sujet des propriétés fébrigènes de l'Eucalyptus. *Bullet. de la Soc. nat. d'acclimatation.* Janvier 1885. — THÉVARD. De l'influence des transformations agricoles de la Sologne sur la diminution des f. interm. Th. Paris, 1886. — NICOLAS. Chantiers et terrassements en pays paludéen. in-8, Paris, 1888.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I

GÉOGRAPHIE MÉDICALE DU PALUDISME — CONDITIONS QUI FAVORISENT SON ÉCLOSION

CHAPITRE II

L'HÉMATOZOAIRE DU PALUDISME

CHAPITRE III

FORMES CLINIQUES DU PALUDISME

CHAPITRE IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE — PATHOGÉNIE

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC — PRONOSTIC

CHAPITRE VI

TRAITEMENT — PROPHYLAXIE

ST-AMAND (CHER). IMPRIMERIE DESTENAY, BUSSIÈRE FRÈRES.

